

ISA BASTOS SILVA

**A FADIGA E O SOFRIMENTO EMOCIONAL EM DOENTES COM
CANCRO COLO-RETAL EM QUIMIOTERAPIA PALIATIVA**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre
em Oncologia submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas de Abel Salazar da
Universidade do Porto.

Orientador – Professora Doutora Eunice Silva

Categoria – Professor Afiliado

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas

Abel Salazar da Universidade do Porto e

Instituto Português de Oncologia do Porto, FG,
EPE

O meu objetivo de hoje é:

Dizer às pessoas que amo que as amo... a cada oportunidade.

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste trabalho, foram necessários o apoio e colaboração de várias pessoas, a quem devo uma palavra de reconhecimento e gratidão.

À Professora Doutora Eunice Silva, pelo entusiasmo e sapiência demonstrados desde o início do projeto.

Ao Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE, pela forma como me acolheu, assim como ao projeto. Ainda da referida instituição, à Direção do Hospital de Dia, na pessoa da Dra. Deolinda Pereira, pela receptividade com que acolheu o estudo, assim como aos assistentes operacionais, pela ajuda e atenção dispensadas.

Aos doentes que aceitaram participar voluntariamente neste estudo.

Aos elementos da equipa de enfermagem do Hospital de Dia do Instituto Português de Oncologia do Porto, em especial à enfermeira Alice Monteiro, que em muito contribuíram para que este trabalho fosse possível.

Ao Professor Luís Antunes, do serviço de Epidemiologia do Instituto Português de Oncologia do Porto, pelo seu contributo tão precioso, pela orientação, pelo incentivo, pela disponibilidade demonstrada, o meu sincero reconhecimento.

À Dra. Ana Gonçalves, da biblioteca do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, pela disponibilidade e boa vontade em ajudar-me perante algumas dificuldades.

À Professora Albina Carneiro, um bem-haja, pela amizade, genuinidade e atitude sempre tão calorosa e atenta para comigo.

À minha amiga Marina... quis o destino, por razões tão diferentes, voltar a juntar-nos num mesmo local... agradeço a companhia, a amizade e toda a cumplicidade que desde sempre nos uniu. AMO-TE.

À minha Mãe. Companheira, amiga, com quem cresci e de quem me orgulho. Muito daquilo que sou hoje, a ti te devo. AMO-TE.

E por fim, a TI, Carlos, por estares a meu lado sempre. Tenho bem presente em mim todo o bem que me tens feito. Agradecer-te é pouco. Retribuo-te com todo o amor que por ti sinto. AMO-TE.

A todos, o meu MUITO OBRIGADO.

ABREVIATURAS E SIGLAS

BFI - Brief Fatigue Inventory

CCR - Cancro colo-retal

CD - Caso definitivo

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR – Epidermal growth factor receptor

EORTC QLQ C30 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Quality of Life Questionnaire

FSI - Fatigue Symptom Inventory

FACT - Functional Assessment of Cancer Therapy

FACT – F - Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue

FACT – G - Functional Assessment of Cancer Therapy – Geral

FACIT - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

FRC - Fadiga relacionada com o cancro

5-FU - 5-Fluoracilo

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal

IPO - Instituto Português de Oncologia

MFI - Multidimensional Fatigue Inventory

NC - Não caso

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

NRS – Numeric Rating Scale

PC – Possível caso

POMS - Profile of Mood States

PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index

PSR - Performance Status Rating

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

TGF - Transforming growth factor

TNF - Tumor necrosis factor

TNM - Tumor-node-metastasis

VAS - Visual Analogue Scale

VRS – Verbal Rating Scale

VS - Versus

RESUMO

Objetivo: A fadiga relacionada com o cancro (FRC) é caracterizada como uma sensação subjetiva de cansaço, desproporcional à sensação de cansaço experienciada pela população em geral, que persiste no tempo e não é aliviada com descanso. É o sintoma mais comumente reportado entre os indivíduos em tratamentos de radioterapia ou quimioterapia, contribuindo para a diminuição da sua qualidade de vida. Têm sido realizados vários estudos para a compreensão do fenómeno de fadiga relacionada com o cancro, que revelam a sua natureza multidimensional – o *distress* aparece como um fator preponderante associado à FRC. No entanto, poucos estudos evidenciam a importância dos fatores psicológicos na experiência de fadiga em doentes com cancro colo-retal, a realizarem tratamentos de quimioterapia paliativa. O presente estudo vem ao encontro dessa necessidade, tendo como objetivo principal o estudo da associação entre a FRC e o sofrimento emocional em doentes com cancro colo-retal em quimioterapia paliativa. Dada a influência de diferentes fatores na experiência de fadiga, outras variáveis psicossociais, clínicas e demográficas também foram avaliadas, na presente investigação.

Método: Trata-se de um estudo transversal, com uma amostra por conveniência de 123 doentes com cancro colo-retal (69% do género masculino e 31% do género feminino), em quimioterapia paliativa, em Hospital de Dia. Foram usados os seguintes instrumentos de avaliação: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) – Fatigue Scale, para avaliação dos níveis de fadiga dos pacientes; Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), para avaliação dos níveis de ansiedade e depressão dos doentes; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), para avaliação da perturbação de sono; Numeric Rating Scale (NRS), para avaliação da dor e o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) para avaliação do estado global do doente. Outros dados que interessavam no estudo foram questionados aos doentes ou completados com base no processo clínico dos mesmos. Foram realizadas estatísticas inferenciais para analisar as associações entre a fadiga e as variáveis em estudo.

Resultados: Os doentes do presente estudo apresentaram um nível mediano de fadiga de 40, na subescala de fadiga da FACIT. A fadiga e o nível de *distress* não são variáveis independentes, havendo um efeito estatisticamente significativo do sofrimento emocional no aumento dos níveis de fadiga percecionados pelos doentes ($p=0,000$). Quanto à influência das restantes variáveis estudadas na experiência de fadiga, foi possível constatar que a presença de anemia ($p=0,029$), a dor ($p=0,000$), o nível de funcionalidade ($p=0,000$) e os distúrbios de sono ($p=0,015$) são fatores associados aos níveis de fadiga apresentados pelos doentes.

Conclusão: A presença de dor, o nível de funcionalidade, a perturbação de sono, a presença de anemia e o sofrimento emocional são variáveis que estabelecem uma associação significativa com a fadiga relacionada com o cancro e a influenciam, em doentes com cancro colo-retal em quimioterapia paliativa. Sendo estas variáveis passíveis de mudança, o psicólogo poderá assumir um papel relevante a nível da intervenção, com o objetivo de diminuição do sofrimento emocional, da dor e da perturbação de sono, com consequente redução dos níveis de fadiga dos doentes.

Palavras-chave: fadiga, *distress*, ansiedade, depressão, cancro, colo-retal, quimioterapia paliativa.

ABSTRACT

Objective: Cancer-related fatigue (CRF), a subjective sensation of tiredness that is disproportional when compared with the tiredness experienced by the general population, is characterized by being pervasive and not relieved by rest. It is the most commonly reported symptom among patients in radiation or chemotherapy treatments, contributing to the deterioration of their quality of life. Several studies have been conducted to understand the phenomenon of cancer-related fatigue, which reveal its multidimensional nature – the *distress* appears as an important factor associated with CRF. However, few studies highlighted the importance of psychological factors in the experience of fatigue in patients with colorectal cancer in palliative chemotherapy. This study tries to respond to this need and its main objective is to study the relation between CRF and emotional *distress* in patients with colorectal cancer in palliative chemotherapy. Due to the influence of different factors involved in the experience of fatigue, other psychosocial, clinical and demographic variables were also included in this study.

Method: It is a cross-sectional study, with a convenience sample of 123 patients suffering from colorectal cancer (69% men and 31% women), with ages comprised between 31 and 84 years old, in palliative chemotherapy, in Day Hospital. The following assessment tools were used: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) – Fatigue Scale, for the evaluation of fatigue levels of patients; Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), for the evaluation of emotional *distress* of patients; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), for the evaluation of sleep disturbance; Numeric Rating Scale (NRS), for the evaluation of pain; and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), for the evaluation of the functional status of the patient. Other relevant data for this study were collected by asking directly to patients or completed based on their clinical process. Inferential statistics were performed to analyze the associations between fatigue and the variables in study.

Results: The patients observed in this study had a medium level of fatigue of 40, in the FACIT - fatigue subscale. The fatigue and *distress* levels are not independent variables, and there is a statistically significant effect of emotional *distress* on increased levels of fatigue experienced by patients ($p=0,000$). Concerning other variables in the experience of fatigue, it was established that the presence of anemia ($p=0,029$), pain ($p=0,000$), functional status ($p=0,000$) and sleep disturbance ($p=0,015$) were factors that are associated with the levels of fatigue experienced by patients.

Conclusion: The presence of pain, functional status, sleep disturbance, anemia and emotional *distress* are variables which establish an interdependent relationship with the cancer related fatigue and even influence it, in patients with colorectal cancer in palliative

chemotherapy. As these variables are likely to change, the psychologist can play an important role in what concerns the reduction of emotional *distress*, pain and sleep disturbance, leading to the consequent reduction of levels of fatigue in patients.

Keywords: fatigue, *distress*, anxiety, depression, cancer, colorectal, palliative chemotherapy.

ÍNDICE

ÍNDICE	13
ÍNDICE DE TABELAS.....	15
ÍNDICE DE FIGURAS.....	17
INTRODUÇÃO.....	19
Parte I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO	23
1. CANCRO COLO-RETAL	23
2. FADIGA RELACIONADA COM O CANCRO.....	26
a. Definição	26
b. Prevalência	29
c. Patofisiologia da fadiga	31
i. Produção de citocinas	31
ii. Atrofia-1	33
iii. Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).....	34
iv. Dessincronização dos ritmos circadianos	34
v. Desregulação genética	35
d. Dimensões da fadiga e fatores associados	36
i. Fármacos / Efeitos secundários.....	37
ii. Sofrimento emocional	38
iii. Anemia	38
iv. Défice / desequilíbrio nutricional	40
v. Dor	40
vi. Perturbações de sono.....	41
vii. Estado funcional.....	44
viii. Comorbilidades	45
e. A fadiga no cancro colo-retal em estado avançado	46
f. A fadiga nos tratamentos de quimioterapia	47
g. Avaliação da fadiga.....	50
3. SOFRIMENTO EMOCIONAL NO CONTEXTO ONCOLÓGICO	52
a. Ansiedade em doentes oncológicos	55
b. Depressão em doentes oncológicos.....	59
c. Associação entre sofrimento emocional e fadiga.....	61
4. MODALIDADES DE INTERVENÇÃO NA FADIGA	65
a. Intervenções farmacológicas.....	67
b. Intervenções não farmacológicas	68
Parte II – ESTUDO EMPÍRICO	75

1. METODOLOGIA DO ESTUDO	75
a. Tipo de estudo	75
b. População e amostra	75
c. Hipóteses e variáveis	76
d. Instrumentos de colheita de dados.....	79
i. Fadiga	80
ii. Sofrimento emocional	82
iii. Distúrbios de sono.....	84
iv. Dor	85
v. Estado funcional.....	86
e. Procedimentos de colheita de dados.....	86
f. Processamento de dados.....	89
2. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	89
a. Caraterização das variáveis sociodemográficas, clínicas e psicossociais	89
i. Caraterização sociodemográfica.....	89
ii. Caraterização das variáveis clínicas	92
iii. Caraterização das variáveis psicossociais.....	97
b. Associação entre a fadiga e as variáveis sociodemográficas	100
c. Associação entre a fadiga e as variáveis clínicas.....	101
d. Associação entre a fadiga e as variáveis psicossociais.....	104
e. Sofrimento emocional: qual a influência?	106
3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	108
a. A fadiga: caraterização da variável.....	108
b. Características sociodemográficas e a sua associação com a fadiga	109
c. Variáveis clínicas e a sua associação com a fadiga	111
d. Variáveis psicossociais e a sua associação com a fadiga	114
e. A fadiga como um cluster de sintomas.....	116
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	118
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123
ANEXOS.....	135

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Correlação entre os níveis de hemoglobina (>12g/dl VS. <=12g/dl) e a fadiga.	40
Tabela 2. Variáveis sociodemográficas.....	77
Tabela 3. Variáveis clínicas	78
Tabela 4. Variáveis psicossociais	79
Tabela 5. Características da FACIT - Fatigue.....	81
Tabela 6. Motivos de exclusão de doentes	87
Tabela 7. Caracterização da variável idade	90
Tabela 8. Distribuição dos indivíduos segundo as variáveis sociodemográficas	90
Tabela 9. Caracterização do primeiro grupo de variáveis clínicas	92
Tabela 10. Distribuição dos indivíduos de acordo com o segundo grupo de variáveis clínicas	93
Tabela 11. Esquemas de tratamento, respetivos fármacos e anticorpos monoclonais.....	94
Tabela 12. Combinações possíveis para a ocorrência de sofrimento emocional.....	97
Tabela 13. Distribuição dos indivíduos segundo as variáveis psicossociais.....	98
Tabela 14. Caracterização da variável fadiga	99
Tabela 15. Associação do sofrimento emocional com a fadiga, tendo em consideração o sono e a anemia	107
Tabela 16. Associação do sofrimento emocional com a fadiga, tendo em consideração a dor	107
Tabela 17. Associação do sofrimento emocional com a fadiga, tendo em consideração a funcionalidade.....	107
Tabela 18. Comparação da fadiga em doentes com cancro e população sem doença nos Estados Unidos.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos potenciais presentes na relação entre inflamação e fadiga	32
Figura 2. Diagrama de possíveis fatores associados à fadiga.....	37
Figura 3. Ciclo de sintomas presente na experiência de fadiga	43
Figura 4. Variabilidade nas trajetórias de fadiga	49
Figura 5. Escala numérica da dor	85
Figura 6. Distribuição da idade segundo o género	91
Figura 7. Distribuição da amostra segundo a presença de anemia.....	95
Figura 8. Distribuição da amostra segundo o nível de dor percecionado pelo doente	95
Figura 9. Distribuição da amostra segundo o nível de funcionalidade do doente	96
Figura 10. Distribuição da amostra segundo a qualidade do sono do doente	96
Figura 11. Distribuição da amostra segundo o sofrimento emocional do doente.....	99
Figura 12. Distribuição da amostra segundo a pontuação da fadiga.....	100
Figura 13. Pontuação da fadiga em função do género.....	101
Figura 14. Pontuação da fadiga em função da presença de anemia.....	102
Figura 15. Pontuação da fadiga em função da presença de dor	103
Figura 16. Pontuação da fadiga em função dos níveis de funcionalidade	103
Figura 17. Pontuação da fadiga em função da qualidade de sono.....	104
Figura 18. Pontuação da fadiga em função da toma de ansiolíticos/antidepressivos	105
Figura 19. Pontuação da fadiga em função do sofrimento emocional	105

INTRODUÇÃO

A fadiga afeta entre 70% a 100% dos pacientes com cancro sujeitos a tratamentos de radioterapia ou quimioterapia, é classificada como um dos sintomas que provoca maior sofrimento emocional aos doentes e pode persistir por meses ou anos após os tratamentos (Spichiger, Rieder, Muller-Frohlich, & Kesselring, 2012).

A fadiga relacionada com o cancro (FRC) é definida pelo NCCN - National Comprehensive Cancer Network – como uma sensação subjetiva de cansaço, persistente e geradora de *distress*, relacionada com o cancro ou o seu tratamento e que não deriva de uma atividade recente, não diminui com o tempo de descanso e interfere com o normal funcionamento do indivíduo (Breitbart & Alici, 2010).

A fadiga é um sintoma deletério que provoca sofrimento, *distress*, limitação funcional e condiciona a sobrevivência global e qualidade de vida do doente (Hubner, 2013).

A prevalência da fadiga em doentes oncológicos é elevada. Numa revisão sistemática que contemplou 27 estudos, a prevalência da fadiga esteve presente entre os 4% e os 91% dos casos, dependendo do tipo de cancro e dos instrumentos de avaliação (Lawrence, Kupelnick, Miller, Devine, & Lau, 2004). Em doentes sujeitos a tratamento, a mesma verificou-se em 32% a 99% dos doentes (de Jong, Courtens, Abu-Saad, & Schouten, 2002; Mota, Pimenta, & Caponero, 2012). A intensidade da fadiga é também considerável, com pontuações médias entre os 2,6 e os 6,9, numa escala de 0 a 10, dependendo do tipo de cancro e do seu estadiamento (Hwang, Chang, Rue, & Kasimis, 2003; Mota et al., 2012).

Durante muito tempo, a FRC foi estudada como um sintoma isolado. Recentemente, novos estudos surgiram que procuraram identificar os fatores que predizem a presença e intensidade da fadiga relacionada com o cancro, dada a sua natureza multidimensional. Estes fatores incluem perturbação emocional (*distress*), dor, distúrbios de sono, anemia, caquexia, nutrição, nível de atividade e efeitos do tratamento e da medicação (Stasi, Abriani, Beccaglia, Terzoli, & Amadori, 2003).

Os fatores psicológicos, quando presentes, têm um importante papel na génese e/ou exacerbação da fadiga em doentes com cancro. Os fatores mais referenciados nos estudos realizados são: o *distress* emocional, dificuldades de *coping* relacionadas com as exigências dos tratamentos, ansiedade e depressão. Estes fatores causam variadas limitações e aumentam a incapacidade física, emocional e social dos doentes, comprometendo a adesão ao tratamento e causando muito sofrimento aos doentes e respetivas famílias (dos Santos, Mota, & Pimenta, 2009).

Estudos recentes têm investigado os preditores da fadiga relacionada com o cancro em grupos de doentes oncológicos, em fases distintas da sua doença: pacientes em

ambulatório, com doença avançada e sobreviventes, sem contudo especificarem o tipo de cancro. Concluíram que de acordo com o estadió da doença, os fatores associados podem variar (Mota et al., 2012). Por exemplo, em doentes em ambulatório, os preditores incluem um conjunto considerável de variáveis sociodemográficas (tais como, género feminino, elevado nível de escolaridade, emprego regular e estar sem parceiro), depressão e estado funcional (Dimeo et al., 2004). Por outro lado, os fatores associados à fadiga em situações de cancro avançado estão basicamente relacionados com outros sinais e sintomas presentes em doentes em estado terminal (por exemplo, dor, dispneia, falta de apetite, depressão, sensação de fraqueza, ansiedade, baixos níveis de hemoglobina, entre outros) (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003; Wang et al., 2002). Curiosamente, entre os doentes sobreviventes, os fatores preditores da fadiga incluem, não apenas o estado funcional e sintomatologia, como também o prejuízo cognitivo do indivíduo (stress, *coping*, auto-eficácia) (Young & White, 2006).

De acordo com Mota e colaboradores, apesar de haver alguns estudos que abordam a temática da fadiga relacionada com o cancro, estes são realizados em doentes com vários tipos de tumores, sendo que a localização do tumor não tem sido estudada como um fator preditor da experiência de fadiga. Poucos evidenciam, ainda, a importância dos fatores psicológicos na experiência de fadiga em doentes em fase avançada e incurável da doença oncológica e de que forma o profissional de saúde poderá ajudar a reduzir o nível de fadiga e promover a qualidade de vida do paciente (Mota et al., 2012).

É inquestionável a importância da fadiga, depressão, dor e perturbação de sono relacionadas com o cancro e o seu tratamento. Aliás, estes são os sintomas mais comuns nos doentes oncológicos, e poderão persistir ou reaparecer, mesmo após o término dos tratamentos. Deste modo, serão necessárias avaliações repetidas destes sintomas ao longo da trajetória da doença oncológica e respetivos tratamentos, pois existem poucas evidências sobre se os sintomas se resolvem, persistem ou se exacerbam ao longo do tempo (Berger, Grem, Visovsky, Marunda, & Yurkovich, 2010). Sem este conhecimento, não é possível identificar grupos de risco (através de ferramentas adequadas), nem planear intervenções individualizadas e adaptadas a pacientes cujas características físicas e/ou sintomas psicológicos persistem. O Instituto Nacional de Saúde, nos Estados Unidos da América, convocou uma conferência designada “Estado da Ciência”, cujo tema central foi a gestão dos sintomas no cancro, como a dor, depressão e fadiga para analisar o estado do conhecimento nesta temática e identificar direções futuras (Patrick et al., 2003).

Uma das abordagens que foi bastante enfatizada teve a ver com a importância das investigações se centrarem no nível do *distress* sentido pelos doentes oncológicos, e posteriormente explorarem possíveis fatores contribuintes, como a dor, depressão e

fadiga (Patrick et al., 2003). Atualmente, as investigações apontam para a necessidade de um conhecimento mais aprofundado da natureza destes sintomas (Berger, Grem, et al., 2010; Breitbart & Alici, 2010) e este estudo vai ao encontro dessa necessidade. Pretende focar-se especificamente no nível de *distress* sentido pelos doentes com um tipo de patologia específica: cancro colo-retal, a realizarem tratamentos de quimioterapia paliativa, assim como na experiência de fadiga que está associada. O desafio atual prende-se com aumentar a consciência sobre a importância do reconhecimento de uma abordagem ativa do *distress* associado à experiência de fadiga relacionada com o cancro.

Dados sociodemográficos, clínicos (entre os quais, níveis de hemoglobina, estado funcional, dor e distúrbios de sono), depressão e ansiedade foram igualmente avaliados. Poucos dados estão disponíveis na literatura sobre a temática, especificamente na população alvo que vai ser estudada: doentes com cancro colo-retal (Berger, Grem, et al., 2010).

A literatura encontrada sobre a fadiga e fatores associados em amostras de indivíduos com cancro colo-retal nos diferentes estadios da doença foi bastante limitada.

Sem uma definição clara da experiência de fadiga e sem procedimentos standardizados para a sua medição, o estudo da fadiga torna-se bastante difícil.

O conhecimento sobre a natureza e extensão dos problemas provocados pela fadiga não aumenta o conhecimento científico sobre a experiência de cancro, mas tem o potencial de sugerir novas rotas para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos, através da redução dos seus níveis de fadiga.

Parte I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1. CANCRO COLO-RETAL

O cancro colo-retal (CCR) foi considerado a terceira neoplasia mais frequente na Europa no ano de 2008, e em termos de mortalidade, foi a segunda causa de morte mais frequente, nos dois géneros (<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>). Esta doença acomete cerca de 17 000 novos casos em cada 100 000 habitantes (Maughan & Quirke, 2003).

Em Portugal, foi igualmente o terceiro cancro mais comum e a terceira causa mais frequente de morte por cancro, em ambos os géneros (<http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>). De acordo com o Registo Nacional de Oncologia, no ano de 2005, a incidência do cancro colo-retal nos homens foi de 42,8% para os homens e de 33,4% para as mulheres (Pereira, Figueiredo, & Fincham, 2012).

Esta doença é pouco comum em indivíduos com menos de 50 anos (idade média de diagnóstico é de 70 anos) e afeta ambos os géneros de forma semelhante, embora seja mais frequente nos homens (Kosmider & Lipton, 2007). A incidência da doença tem-se mantido idêntica nos últimos 30 anos, estando relacionada com diversos fatores, sendo a história familiar e a presenças de síndromes genéticas aqueles que têm maior peso. A adoção de hábitos alimentares ditos “ocidentais”, ou seja, um elevado consumo de gordura animal e um menor consumo de fibras na dieta, também são um fator preponderante (WHO, 2008).

O diagnóstico precoce, através dos rastreios à população e grupos de risco e de um conhecimento mais aprofundado dos sintomas suspeitos, permitiu diminuir a mortalidade associada ao cancro colo-retal. Estes rastreios têm como objetivo diagnosticar a doença em estadios precoces, tendo em consideração o risco potencial de um indivíduo desenvolver a doença. Têm como base vários parâmetros, tais como, a idade, história familiar de CCR, assim como antecedentes de doença inflamatória no intestino (Kasztelan-Szczerbińska, Cichoż-Lach, & Słomka, 2008).

Nos últimos anos, tem-se assistido a progressos na abordagem desta neoplasia (Wolpin & Mayer, 2008).

Em geral, os sintomas associados ao cancro colo-retal surgem em estadios já avançados da doença e estão relacionados com a localização e tamanho do tumor (Schwartz, Blanke & J., 2004). Os sintomas podem caracterizar-se por alterações do trânsito intestinal, perdas hemáticas, dores abdominais e sintomas gerais, como emagrecimento, anorexia e astenia. O teste de sangue oculto nas fezes é um meio de diagnóstico não invasivo e relativamente simples usado na prática clínica; no entanto, tem a desvantagem de apresentar alguns falsos positivos (Kasztelan-Szczerbińska et al., 2008). O exame de

primeira linha para o estudo de uma suspeita de cancro colo-retal é a colonoscopia (Leslie & Steele, 2002), uma vez que, ao tratar de lesões precursoras, permite diminuir a sua incidência.

Apesar do cancro colo-retal ser uma doença com grande morbilidade e mortalidade, o seu processo de oncogénese é relativamente longo (5 a 10 anos) e a existência de lesões precursoras benignas (mucosa normal, displasia, adenoma, carcinoma) são uma oportunidade para a terapêutica antes do desenvolvimento de uma neoplasia maligna, o que leva a um aumento das taxas de cura nos indivíduos (Kasztelan-Szczerbińska et al., 2008).

Para além do diagnóstico, é importante determinar a extensão da doença, quer localmente, quer à distância. No estadiamento do cancro colo-retal, o sistema mais utilizado é o TNM (Tumor-Node-Metastasis), definido pelo American Joint Committee on Cancer. T representa a profundidade da penetração do tumor, N o atingimento dos gânglios linfáticos e M a presença de metástases à distância. O prognóstico dos doentes está dependente destes três fatores (Wolpin & Mayer, 2008). O cancro colo-retal pode ser estadiado desde o nível I até ao nível IV, dependendo da extensão do tumor primário, invasão e envolvimento dos nódulos linfáticos regionais e presença de metástases à distância. No estadio IV, o tumor já metastizou para outros órgãos, como o pulmão ou o fígado (Vena, 2004).

O fígado é o local mais comum de metastização visceral, embora os pulmões, o peritoneu e os gânglios intra-abdominais também sejam frequentemente atingidos com a progressão da doença (Wolpin & Mayer, 2008). Cerca de um terço dos indivíduos com cancro colo-retal acabam por desenvolver neoplasias hepáticas no decorrer da sua doença (van der Voort van Zijp, Hoekstra, & Basson, 2008).

A sobrevivência, após um diagnóstico de cancro, tem aumentado substancialmente devido aos avanços na deteção precoce e nos tratamentos, em que muitas pessoas não são apenas tratadas, como também sobrevivem durante muito tempo com a doença. Os tratamentos incluem cirurgia que é frequentemente acompanhada de quimioterapia, radioterapia, ou ambas, ou ainda o uso de novos fármacos antiangiogénicos (Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley, Jean-Pierre, & Morrow, 2007).

A cirurgia tem como principal objetivo a remoção do tumor primário com margens adequadas e a realização da linfadenectomia regional, sendo globalmente aceite que pelo menos 12 gânglios devem ser isolados para um correto estadiamento do tumor (van der Voort van Zijp et al., 2008).

Aproximadamente 92% dos doentes com cancro do cólon e 84% com cancro do reto são submetidos à cirurgia como primeira opção e com intenção curativa (Compton, 2003). Os avanços nas técnicas cirúrgicas permitiram ainda que a cirurgia tenha um carácter curativo

para os pacientes com CCR metastizado (por exemplo, em metástases hepáticas ressecáveis). No entanto, a maioria dos doentes com doença metastática são candidatos aos tratamentos de quimioterapia para alívio dos sintomas e prolongamento da sobrevida (Wolpin & Mayer, 2008).

Os regimes de quimioterapia que são comumente prescritos no tratamento do cancro colo-retal avançado incluem o 5-Fluoracilo (5-FU), levofolinato e oxaliplatina (FOLFOX); o irinotecano pode substituir a oxaliplatina (FOLFIRI). A oxaliplatina tem maior probabilidade de provocar neuropatia periférica e o irinotecano pode provocar toxicidade gastrointestinal e perda de cabelo (Saltz et al., 2008). Existe ainda a capecitabina que é administrada por via oral e tem uma eficácia semelhante ao 5-FU endovenoso (Wolpin, Meyerhardt, Mamon, & Mayer, 2007). A par destes fármacos, existem ainda os anticorpos monoclonais que impedem o crescimento de células cancerígenas: Bevacizumab, Cetuximab e Panitumumab, tendo já sido demonstrado em ensaios clínicos que estes anticorpos aumentam a taxa de resposta tumoral e o tempo livre de doença (Wolpin et al., 2007).

O 5-FU é considerado o agente mais eficiente no tratamento do cancro colo-retal. O esquema FOLFOX constitui a terapêutica padrão na abordagem à doença em estadios avançados; já o esquema FOLFIRI, inicialmente pensado para aumentar a sobrevida livre de doença, apresenta um elevado grau de toxicidade terapêutica, sem resultados significativos na sobrevida (Wolpin et al., 2007).

Quando o tumor e/ou locais de metastização afetados pelo tumor são irressecáveis, é recomendado o tratamento paliativo da doença, em que o objetivo principal é melhorar a qualidade de vida do doente, através do controlo da dor e do controlo das metástases. O tratamento de quimioterapia constitui o tratamento preferencial do cancro colo-retal irressecável; neste caso, a quimioterapia é unicamente paliativa e pode aumentar a sobrevida em alguns meses (Leslie & Steele, 2002).

Os tratamentos no cancro colo-retal e as doses acumuladas de fármacos, especificamente, estão associados a *clusters* de sintomas que incluem a fadiga, a anorexia, a perda de cabelo, dor, febre, desidratação, que afetam o funcionamento e a qualidade de vida dos doentes (Aprile, Ramoni, Keefe, & Sonis, 2008).

Um *cluster* de sintomas pode ser definido como dois ou mais sintomas concorrentes que ocorrem concomitantemente com um grau elevado de previsibilidade. Os sintomas, dentro de um mesmo *cluster*, devem ter uma associação forte uns com os outros, mais do que com sintomas de outros *clusters* (Aktas, Walsh, & Rybicki, 2010).

A falta de energia, problemas no intestino, pobre imagem corporal e problemas emocionais, assim como, dificuldades de sono, medo da recorrência, ansiedade, depressão, problemas gastrointestinais, incontinência urinária e disfunção sexual são

também outros efeitos adversos da doença e seus tratamentos que podem ser duradouros, e aparecem descritos na investigação (Gray et al., 2011). Para além disso, as pessoas com cancro colo-retal têm idades mais avançadas e como tal, possuem algumas limitações funcionais e estados clínicos associados (como problemas de coração, hipertensão...) que naturalmente afetam a forma como se sentem e contribuem para o aumento do mal-estar sentido pelos doentes. A fadiga tem sido apontada como sendo a toxicidade mais frequente dos tratamentos de quimioterapia no cancro colo-retal e que provoca maior nível de *distress*; no entanto, ainda poucos estudos se têm focado neste tópico (Berger, Grem, et al., 2010).

2. FADIGA RELACIONADA COM O CANCRO

a. Definição

De acordo com Brant e colaboradores, enquanto os avanços na deteção precoce e tratamento do cancro têm levado a um aumento da taxa de sobrevivência dos doentes, os avanços na gestão dos sintomas não mantiveram o mesmo ritmo. Os pacientes continuam a experienciar uma variedade de sintomas relacionados com a doença e com os tratamentos a que são sujeitos que têm um impacto bastante negativo na sua qualidade de vida. A dor, a depressão e a fadiga são os três sintomas mais comuns associados ao cancro e respetivos tratamentos. Os distúrbios de sono também são prevalentes e frequentemente coexistem com os três sintomas mais frequentes, assim como o *distress*. Estes sintomas podem existir através da trajetória do cancro e estarem associados ao cancro, aos tratamentos ou outras comorbilidades (Brant et al., 2011).

A Associação Europeia de Cuidados Paliativos desenvolveu uma definição funcional de fadiga relacionada com o cancro – um sentimento subjetivo de cansaço, fraqueza ou falta de energia – contudo não existe consenso entre as diferentes organizações e autoridades, pelo que não existe uma definição universalmente aceite (Minton & Stone, 2009).

A fadiga relacionada com o cancro é definida pelo NCCN – National Comprehensive Cancer Network - como uma sensação subjetiva de cansaço ou exaustão, persistente e geradora de *distress*, relacionada com o cancro ou o seu tratamento, que não deriva de uma atividade recente e interfere com o normal funcionamento do indivíduo (Berger et al., 2013). É importante salientar que estar fatigado é normalmente uma experiência subjetiva de cansaço extremo relatada pelo doente; deste modo o diagnóstico recai inteiramente na descrição dos sintomas feita pelo paciente (Stasi et al., 2003). Estudos qualitativos sugerem inclusive que a fadiga relacionada com o cancro difere da fadiga normal, que é uma experiência fisiológica comum em resposta a uma agressão dada ao organismo, na

medida em que os doentes não têm sono nem fazem esforços excessivos mas sentem fadiga e esta é experienciada com uma intensidade mais severa, com uma maior duração, que provoca bastante *distress* e não é aliviada com sono ou descanso (Poulson, 2001). O paciente tem uma distinta sensação de exaustão que interfere com o seu normal funcionamento (Stasi et al., 2003).

Alguns pacientes inicialmente percebem a fadiga como uma alteração psicológica, por exemplo, falta de concentração, perda de memória ou de interesse na realização de qualquer tarefa quotidiana. Outros pacientes, contudo, relatam a fadiga como um estado de perturbação física e perda da funcionalidade, em que a exaustão facilmente aparece durante tarefas quotidianas que envolvem pouco esforço físico, tais como, fazer uma caminhada de distância curta, subir degraus ou completar tarefas domésticas rotineiras (Anderson et al., 2003); este nível de fadiga, considerado severo, é extremamente limitador das atividades normais, parece estar relacionado com o descondicionamento muscular extremo devido à doença, à natureza dos tratamentos e também aos hábitos sedentários (Lucía, Earnest, & Margarita, 2003).

Muitos autores concordam que a fadiga é o sintoma mais comumente experienciado por doentes oncológicos – pode ser a primeira manifestação subjacente ao processo de doença, como também uma consequência dos tratamentos, que incluem cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia, piorando as sensações associadas à mesma (Anderson, 1994).

Pode assim constatar-se que a fadiga relacionada com o cancro é uma condição subjetiva que provoca muito *distress* e irritabilidade no doente oncológico, aparece em diferentes contextos e afeta a sua autoestima (Spichiger et al., 2012). A fadiga também influencia as atividades dos pacientes e os papéis que desempenham no núcleo familiar e contextos sociais mais alargados, uma vez que estes se sentem demasiado cansados para participarem nas atividades e tarefas para as quais a vida tem significado. A fadiga traz-lhes um impacto sério no decréscimo da sua qualidade de vida e está fortemente associada com a depressão (Spichiger et al., 2012). Numa das pesquisas que foi feita a pacientes com cancro, cerca de 50% relataram que a fadiga afetava a sua capacidade para trabalharem, o seu bem-estar físico e emocional, a sua atividade social, bem como a sua capacidade para aproveitarem a vida no momento presente (Bower, 2007) .

Luciani e colaboradores concluíram inclusive que a fadiga é a maior causa de dependência funcional dos doentes com cancro, especialmente nas pessoas com mais idade (Luciani et al., 2008).

A fadiga tem efeitos adversos no bem-estar do indivíduo e interfere com as suas funções diárias, necessárias e valorizadas pelo mesmo, bem como com a qualidade das relações que estabelece e com a adesão aos tratamentos médicos. A fadiga pode sofrer

flutuações significativas ao longo do dia e aumentar a morbidez do indivíduo, pois afeta o seu estado nutricional, assim como tem uma influência negativa na sua autoestima, quando as relações e os papéis/rotinas do mesmo são alterados (Anderson, 1994). A fadiga prejudica o humor, a concentração, a capacidade de trabalho, as habilidades funcionais e os níveis de conforto dos doentes oncológicos. Quando se encontra em estado agudo, a fadiga poderá ter uma função protetora; quando se torna excessiva ou constante (crónica), deixa de servir a função de proteção e pode levar à aversão na realização de atividades, com o desejo de fuga (Anderson, 1994).

Alguns autores argumentam que o termo astenia pode ser mais apropriado para descrever a condição de cansaço crónico patológico nos pacientes com cancro; no entanto, o termo fadiga tem ganho uma aceitação mais difundida na investigação médica (Sobrero et al., 2001).

Até há pouco tempo, a fadiga nos pacientes com cancro era um sintoma subvalorizado na investigação, no diagnóstico e no tratamento dos pacientes com cancro, em parte porque o foco era dado a outros sintomas, como a dor, as náuseas e vômitos, mas também porque era considerada um sintoma inevitável, que deveria ser tolerado mais do que tratado. Felizmente, as coisas parecem estar a mudar – a fadiga relacionada com o cancro tem recebido atenção por parte da investigação na doença oncológica que procura um melhor entendimento da sua natureza de forma a desenvolver intervenções mais eficazes (Brown & Kroenke, 2009).

Está a ser desenvolvida uma entrevista estruturada para determinar a presença de uma síndrome clínica de fadiga relacionada com o cancro no doente oncológico, baseada em critérios de diagnóstico, mais do que considerar a fadiga como um sintoma, podendo ser confundida com aquela que por vezes surge em populações não oncológicas. Esta é uma abordagem defendida por Cella e colaboradores que propuseram uma entrevista de diagnóstico para a síndrome da fadiga relacionada com o cancro (Cella, Lai, Chang, Peterman, & Slavin, 2002). Para ser considerado um “caso” de síndrome de FRC, o indivíduo deverá experienciar “fadiga significativa, falta de energia, ou uma necessidade aumentada de descansar todos ou quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas, no último mês; para além disso, os casos devem experienciar pelo menos cinco sintomas dos nove apresentados na entrevista e que se encontram relacionados com a fadiga no cancro; por fim, a fadiga deverá ter um profundo impacto nas capacidades funcionais do indivíduo. É muito importante haver evidência de que a fadiga é uma consequência do cancro ou do seu tratamento e não é uma consequência primária de uma desordem psiquiátrica que exista em comorbilidade com o cancro, por exemplo, a depressão. Uma das limitações na aplicação da entrevista tem a ver com a necessidade de excluir pacientes com comorbilidades psiquiátricas; ora, em contexto paliativo, a

frequência deste tipo de perturbações é particularmente elevada, logo, a aplicabilidade destes critérios de diagnóstico fica comprometida (Stone & Minton, 2008).

Estes critérios de diagnóstico ainda não estão a ser largamente utilizados em estudos clínicos e carecem de uma avaliação mais robusta dos seus parâmetros psicométricos (Bower, 2007; Stone & Minton, 2008). Isto porque uma aplicação rigorosa dos critérios de diagnóstico da fadiga relacionada com o cancro requer que a entrevista contenha um complemento psiquiátrico para nos assegurarmos de que os sintomas de fadiga relatados não estão relacionados com comorbilidades psiquiátricas (Minton & Stone, 2009).

Os sucessos nos tratamentos para a cura da doença oncológica têm o reverso da moeda, pois os seus efeitos secundários provocam estados prolongados de fadiga nos pacientes (Berger et al., 2013). Com vista a melhorar a qualidade de vida dos pacientes, os profissionais de saúde têm sido desafiados a ajudar os doentes a lidarem da melhor forma possível com a fadiga.

b. Prevalência

A fadiga é um sintoma não específico que pode ser encontrado em associação com a maioria das perturbações mentais e físicas. Tem sido estimado que a fadiga está presente no momento do diagnóstico em aproximadamente 50% a 75% dos pacientes com cancro; cerca de 60% a 96% dos pacientes a realizarem tratamentos apresentam a fadiga como uma das queixas principais (incluindo 60% a 93% dos pacientes a realizarem radioterapia e 80% a 96% dos pacientes em quimioterapia) (Stasi et al., 2003). Quando a principal causa da fadiga é a quimioterapia, existe uma clara correlação temporal entre as duas – de facto a fadiga é mais intensa nos primeiros dias após o tratamento e decresce gradualmente até ao próximo ciclo (Flechtner & Bottomley, 2003). Ainda de acordo com uma investigação com 1569 pacientes com cancro, a fadiga é o sintoma experienciado por 80% dos indivíduos que recebem quimioterapia e/ou radioterapia (Hofman et al., 2007); em pacientes com doença metastática a prevalência do sintoma excede os 75%; os sobreviventes relatam que a fadiga é um sintoma bastante disruptivo que permanece meses ou mesmo anos após o fim dos tratamentos. Os pacientes percebem a fadiga como sendo o sintoma que provoca maior *distress*, ainda que sintam dor, náusea ou vômitos, sintomas estes que a maioria dos pacientes pode gerir com medicação.

A cronicidade da fadiga varia de pessoa para pessoa e está relacionada com vários fatores, como os níveis de hemoglobina, tempo decorrido desde o fim do tratamento e a gravidade do tumor. Similarmente, a perceção do impacto da fadiga pode ter variações interindividuais significativas (Yellen, Cella, Webster, Blendowski, & Kaplan, 1997).

Os dados na literatura que estudam a prevalência ou incidência da fadiga em pacientes com câncros específicos são escassos (Hofman et al., 2007). Os dados disponíveis que existiam diferiam consideravelmente porque a fadiga não era considerada na lista das toxicidades associadas aos tratamentos, não existia uma definição *standard* de fadiga e os instrumentos apropriados para a sua avaliação não estavam disponíveis (Stasi et al., 2003).

Em 2003, foram realizados dois estudos, suportados pela Coligação da Fadiga, nos Estados Unidos, que se debruçaram sobre a importância da fadiga em pacientes com cancro e seus cuidadores, avaliaram a sua prevalência, gravidade e o seu impacto na qualidade de vida dos sujeitos com cancro. No primeiro estudo, realizado com 419 pacientes oncológicos, com tipos diferentes de tumores, em tratamento de radioterapia e/ou quimioterapia, 78% dos doentes queixaram-se de fadiga, no curso da doença ou do seu tratamento. No segundo estudo, com 379 pacientes em tratamento de quimioterapia (com ou sem radioterapia), 76% dos pacientes relataram sofrer de fadiga durante, pelo menos, alguns dias, enquanto que 30% dos pacientes sentiram fadiga todos os dias. Para além disso, o efeito da fadiga na qualidade de vida dos pacientes era bem mais marcado e prolongado do que outros sintomas, como a náusea, depressão ou dor (Stasi et al., 2003).

Prue e colaboradores, numa revisão sistemática, encontraram vários estudos que corroboravam no sentido da fadiga estar presente em pacientes oncológicos submetidos a terapias anti-cancro, com uma prevalência que variava entre os 39% e mais de 90%, sendo que em todos os estudos que incluíram um grupo de indivíduos saudáveis para comparação, havia um relato de maiores níveis de fadiga nos doentes do que na população em geral (Prue, Rankin, Allen, Gracey, & Cramp, 2006).

Mesmo em indivíduos sobreviventes ao cancro, nos cinco anos após o término dos tratamentos de quimioterapia, a fadiga continuava a ser um indicador bastante proeminente (Minton & Stone, 2008). Mais de 30% dos indivíduos sobreviventes ao cancro, experienciavam o sintoma anos após o fim dos tratamentos (Lucía et al., 2003).

Em indivíduos em cuidados paliativos, a prevalência da fadiga é mais difícil de estabelecer. Num estudo levado a cabo por Loge e colaboradores, chegou-se à mesma conclusão: a fadiga em doentes paliativos foi significativamente mais elevada do que em indivíduos sem doença (Loge, Abrahamsen, Ekeberg, & Kaasa, 1999). Noutros estudos que levaram em atenção os critérios de diagnóstico para a síndrome de FRC, a prevalência da síndrome foi de 56% num grupo de pacientes internados com diferentes tipos de cancro; no entanto, os critérios de diagnóstico não foram todos aplicados rigorosamente (Stone & Minton, 2008).

Pela sua prevalência, a fadiga é frequentemente considerada como o sintoma que provoca maior *distress* no doente e causa uma interferência significativa nas atividades de vida diárias.

c. Patofisiologia da fadiga

Na última década, a associação entre os sintomas relacionados com a doença oncológica (como a fadiga, por exemplo) e os processos inflamatórios tem recebido uma atenção aumentada na pesquisa do cancro. No entanto, os mecanismos que causam ou promovem a fadiga nos pacientes com cancro são ainda pobremente conhecidos e têm sido alvo de várias investigações (Breitbart & Alici, 2010). Ainda existe muita especulação sobre o papel dos fatores biológicos na experiência da fadiga e a investigação empírica é muito limitada. Um obstáculo a ter em atenção tem a ver com o desenvolvimento de modelos explicativos da fadiga com base em experiências com animais. Sendo a fadiga um sintoma subjetivo, torna-se difícil estabelecer correlações que sejam apenas objetivas e comportamentais (Stasi et al., 2003).

Sofrer de cancro e ser tratado para o eliminar está relacionado com a libertação de marcadores inflamatórios e recetores de marcadores inflamatórios pelas células imunitárias e pelas células malignas. Diversas linhas de investigação sugerem que aumentos nos níveis dos marcadores inflamatórios podem ser responsáveis pela fadiga em pacientes com cancro (Schubert, Hong, Natarajan, Mills, & Dimsdale, 2007).

Os mecanismos propostos na patofisiologia da fadiga incluem: produção de citocinas pro-inflamatórias, perda de massa muscular (atrofia-1), desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), dessincronização dos ritmos circadianos e desregulação genética (Berger et al., 2013). De todos os parâmetros biológicos estudados até à data, não foi identificado nenhum fator que fosse o único responsável pela experiência de fadiga, durante ou após os tratamentos (Bower, 2007).

i. Produção de citocinas

A fadiga nos pacientes com cancro está associada com a persistente ativação do sistema imunitário e com a produção aumentada de marcadores inflamatórios (Schubert et al., 2007).

O papel das citocinas na imunologia do cancro é bastante diversa. Algumas citocinas derivadas do sistema imunitário provocam a inflamação e consequentemente a carcinogénese (pro-inflamatórias), enquanto outras têm uma atividade anti-tumoral.

Uma revisão quantitativa sobre esta temática mostrou uma associação positiva entre a fadiga relacionada com o cancro e os níveis de citocinas circulantes, tais como IL-6, IL-1ra, e neopterinina (Schubert et al., 2007). Estes marcadores estão presentes na reação do

organismo ao tumor bem como aos tratamentos, aumentam as defesas do organismo contra o cancro e muitas vezes conduzem a uma síndrome designada por síndrome da resposta inflamatória sistémica, caracterizada por anorexia, perda de peso, diminuição dos níveis de proteínas e gorduras, aumento dos níveis de cortisol e glicagina, quebras nos níveis de insulina, anemia, febre e elevado dispêndio de energia. Um dos maiores sintomas desta resposta sistémica é a fadiga intensa (Figura 1) (Schubert et al., 2007; Stasi et al., 2003). Estes efeitos podem continuar a ser expressos muito tempo após o término dos tratamentos. Estas descobertas fornecem uma base fisiológica na análise da relação que existe entre as citocinas e a fadiga em doentes oncológicos e sobreviventes.

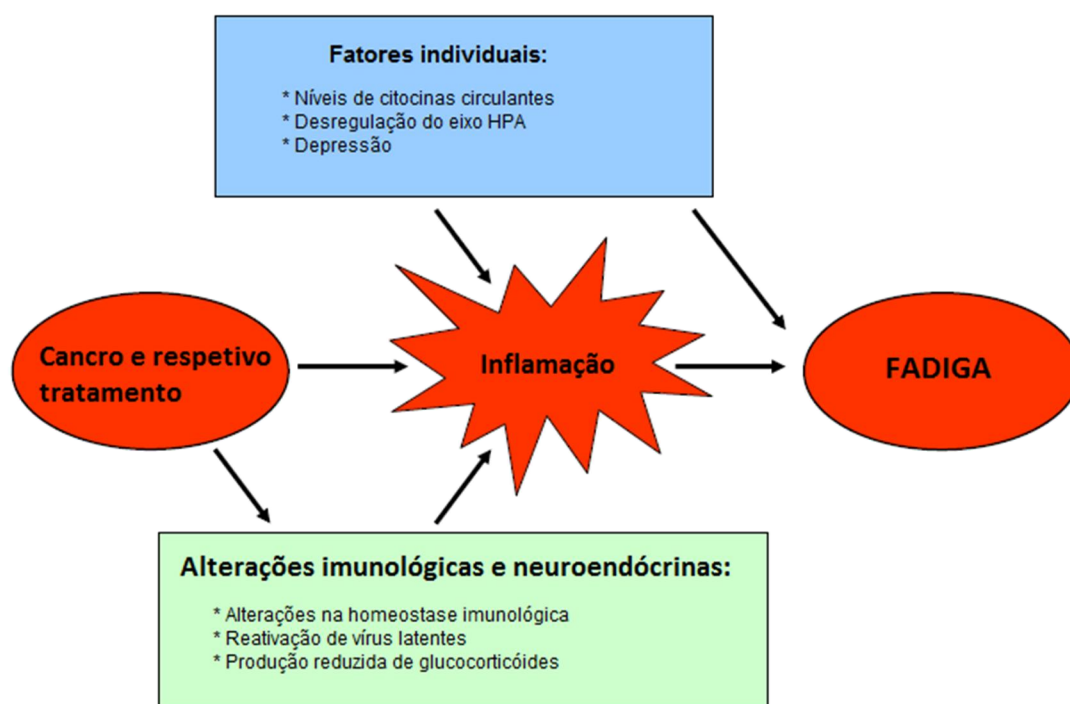


Figura 1. Mecanismos potenciais presentes na relação entre inflamação e fadiga

Fonte: Adaptado de BOWER, J. E. 2007. Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav Immun*, 21, 865.

E não é só a fadiga que parece ser influenciada pela sobre-expressão de citocinas pro-inflamatórias – a dor, o *distress* e os distúrbios de sono observados em pacientes com cancro durante os tratamentos de quimioterapia são consequências claras deste aumento (Wang et al., 2010).

Existem estudos que comprovam que a indução aguda de citocinas em indivíduos normais produz efeitos comportamentais, bem como evidências de alterações nos níveis de citocinas em indivíduos com perturbações de comportamento, nomeadamente depressão (Miller, Stetler, Carney, Freedland, & Banks, 2002). Por exemplo, um estudo feito com animais demonstrou que uma aplicação direta da citocina IL-1 no cérebro conduz a uma “síndrome doentia”, com diversas manifestações comportamentais, tais

como: falta de apetite, febre, fadiga, depressão e decréscimos na aprendizagem e funcionamento cognitivo (Schubert et al., 2007). Por outro lado, a síndrome de fadiga crónica é clinicamente caracterizada pelos sintomas de fadiga, mialgia e febre baixa, e parece estar associada com níveis elevados de citocinas pro-inflamatórias. Para além disso, e por último, IL-1, IL-6 e TNF (tumor necrosis factor – fator de necrose tumoral) suprimem a produção de glóbulos vermelhos no sangue, contribuindo desse modo, para o desenvolvimento da anemia, que por sua vez contribuirá para a experiência de fadiga (Schubert et al., 2007).

No entanto, existem diferentes variáveis individuais a mediar a correlação positiva entre os níveis de marcadores inflamatórios e a FRC, o que justifica a heterogeneidade das correlações observadas. A própria doença, os tratamentos a que os indivíduos são sujeitos, a vida pessoal, situação profissional e suporte social influenciam a gestão e os níveis tolerados de fadiga (Schubert et al., 2007; Spichiger et al., 2012). As prostaglandinas podem mediar as ações da maioria das citocinas pro-inflamatórias e parecem estar envolvidas nas anormalidades dos pacientes com cancro. Foi demonstrado que a libertação de prostaglandinas é uma das maiores vias de sinalização que conduz à quebra de proteína muscular nos tecidos saudáveis (Stasi et al., 2003).

A investigação sobre a inflamação e a sua associação com a fadiga relacionada com o cancro ajuda a elucidar a base biológica para este sintoma tão comum e problemático nos doentes oncológicos e promover o desenvolvimento de terapias centradas no alvo. Em particular o uso de antagonistas das citocinas poderá ser uma direção promissora nos esforços interventivos. Existem evidências preliminares de que o bloqueio do TNF é seguro e efetivo na redução dos níveis de fadiga em doentes com cancro avançado (Monk et al., 2006).

ii. Atrogina-1

A perda de massa muscular é um dos fatores que parece estar associado com a fadiga nos pacientes com cancro. Um gene descoberto recentemente, atrogina-1 (gene relacionado com a atrofia), está envolvido na perda muscular associada com o cancro, assim como, com outras condições, tais como a diabetes. A expressão do gene atrogina-1 está apenas restrita aos músculos do esqueleto. Análises funcionais às regiões onde se encontra o gene sugerem que este poderá estar envolvido na quebra de proteína através da via ubiquitina-proteassoma (Stasi et al., 2003).

Parece existir, nos doentes oncológicos, uma redução da velocidade da síntese de proteínas musculares, produzindo a quebra de proteína, provocada também por uma síntese elevada de proteínas na fase aguda por parte dos doentes oncológicos, o que leva à perda de peso e à quebra de proteínas no músculo do esqueleto.

iii. Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)

Avanços nas neurociências têm descoberto novas perspectivas: acredita-se que o stress crónico provoca profundas mudanças fisiológicas que podem contribuir para a experiência de fadiga, e um dos mecanismos que parece estar a mediar esta relação tem a ver com a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O produto final segregado por este mecanismo é o cortisol, que em situações normais, é mantido em níveis ótimos, através da sua interação com mecanismos neurológicos. Eventos de stress provocam a ativação do sistema HPA, e após uma longa exposição, este sistema fica “desabituação”, resultando numa desregulação dos sistemas de regulação centrais, numa diminuição dos níveis de cortisol e inibição de outros eixos endócrinos. Os níveis de cortisol normalmente atingem o seu pico antes do despertar matinal e vão decrescendo ao longo do dia, e este declínio conduz a um controlo pouco efetivo dos processos inflamatórios (Stasi et al., 2003).

Segundo Raison e colaboradores, as alterações no sistema imunológico fornecem igualmente um mecanismo plausível para a atividade inflamatória crónica e consequentemente para a experiência de fadiga, uma vez que são bem conhecidos os efeitos dos esteroides derivados do córtex no desenvolvimento de células imunitárias e na produção de citocinas, as pro-inflamatórias nomeadamente. Existem dois potenciais caminhos para o controlo deficiente das citocinas pro-inflamatórias através do sistema HPA: produção reduzida de glucocorticóides e resposta reduzida dos recetores de glucocorticóides. Estes fenómenos poderão levar a uma ativação imunitária / inflamatória, o que por sua vez, poderá levar à experiência de fadiga e a alterações de comportamento. Esta ênfase na sinalização glucocorticóide insuficiente incentiva o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para melhorar as vias de sinalização glucocorticóide, e consequentemente, equilibrar os níveis de citocinas, diminuindo a fadiga nos pacientes (Raison & Miller, 2003).

Confirma-se que anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal são potenciais mecanismos da síndrome de fadiga crónica em doentes oncológicos, sendo que estes distúrbios se encontram mais patentes em pacientes com doença metastática.

iv. Dessincronização dos ritmos circadianos

Existe uma crescente evidência que sugere que as alterações nos ritmos circadianos são relevantes no cancro.

Um estudo levado a cabo por Berger e colaboradores chegou à conclusão de que os ritmos circadianos em doentes oncológicos, em tratamentos de quimioterapia, eram muito semelhantes entre indivíduos e disruptivos no início dos tratamentos e ao longo dos mesmos, quando comparados com indivíduos saudáveis. Estas conclusões vêm

comprovar descobertas anteriores de que as perturbações de sono e a fadiga estão presentes já antes do primeiro ciclo de quimioterapia e perduram ao longo dos tratamentos (Berger, Grem, et al., 2010).

Em pacientes com doença avançada, os ritmos de atividade e descanso dos indivíduos podem deteriorar-se e tornarem-se menos organizados, à medida que o tempo avança, sendo que quer o tumor quer o paciente mostram sinais de ritmos circadianos anormais com o avançar da doença. Ritmos circadianos disruptivos podem afetar com grande probabilidade a qualidade de sono dos indivíduos e desse modo provocarem uma variedade de sintomas, entre os quais a fadiga (Ancoli-Israel, Moore, & Jones, 2001). Melhorando a qualidade de sono dos doentes oncológicos, isto resultará em melhorias robustas nos ritmos circadianos, que por sua vez têm associados baixos níveis de fadiga, sintomas depressivos e índice de massa corporal, e maiores níveis de funcionalidade. Existe de facto uma relação consistente entre um ritmo ajustado de atividade circadiana e baixos níveis de fadiga durante os tratamentos, comprovada já em estudos anteriores (Berger, Wielgus, Hertzog, Fischer, & Farr, 2010).

O ritmo da temperatura corporal também tem uma ligação bem estabelecida com o desempenho mental do indivíduo, que por sua vez, está estreitamente associada com a dimensão cognitiva da fadiga (Ancoli-Israel et al., 2001).

Mormont e colaboradores fizeram um estudo dos ritmos circadianos em doentes com cancro colo-retal e constataram que os doentes com ritmos de atividade bem marcados tinham melhor qualidade de vida e relatavam uma diminuição significativa nos níveis de fadiga, o que é revelador de um bom prognóstico da resposta dos indivíduos aos tratamentos, bem como da sua sobrevivência (Mormont et al., 2000).

v. Desregulação genética

Observações clínicas mostram que níveis elevados de TGF- α (transforming growth factor - fator de transformação de crescimento, responsável pela proliferação celular epitelial e respetiva diferenciação) estão associados à fadiga, a uma diminuição dos ritmos circadianos e à perda de apetite em pacientes com cancro colo-retal metastático. Estes dados reforçam a hipótese da existência de um *cluster* de sintomas que envolve a fadiga, perda de apetite e distúrbios do sono, frequentemente observados em pacientes com cancro. Estes sintomas podem estar relacionados com o aumento do número de ligantes de EGFR (epidermal growth factor receptor - recetor do fator de crescimento epidérmico), aumento este provocado pelo cancro em si ou pelo hospedeiro em resposta ao stress provocado pelo cancro. Contudo, ainda será necessária uma análise mais aprofundada do seu papel na produção deste *cluster* de sintomas, no qual a fadiga se encontra em lugar de destaque (Rich, 2007).

d. Dimensões da fadiga e fatores associados

Para além dos efeitos diretos do cancro e dos diferentes tratamentos de que os pacientes são alvo (efeitos secundários), existem outros fenómenos que estão na origem da fadiga nos pacientes oncológicos. Não existe nenhum mecanismo que de forma isolada possa ser identificado, pois a fadiga é multifatorial na sua origem.

Alguns autores já consideram a fadiga relacionada com o cancro como um problema biomédico e psicológico, influenciado quer por fatores somáticos, como por fatores psicológicos (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003).

A fadiga é um sintoma multidimensional, não específico e que é claramente influenciado por múltiplos fatores que coexistem e influenciam os níveis de fadiga diferentemente, dependendo das características individuais do paciente.

Na literatura têm sido relatados diferentes preditores da experiência de fadiga. No estudo realizado por Hwang e colaboradores, de acordo com a população em estudo, as medidas utilizadas e as variáveis estudadas, foram encontrados vários fatores associados à fadiga, que incluem, a depressão, o *distress* psicológico, sintomas físicos, a dispneia, a ansiedade, a má qualidade do sono, o género, a idade, o tipo de tratamento, o estadio da doença e a anemia (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003). Estas variáveis preditoras podem ser explicadas através de um modelo bio-psico-social, dividido em três dimensões – dimensão sociodemográfica, dimensão clínica e dimensão psicossocial (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003).

A fadiga raramente é um sintoma isolado e ocorre concomitante e mais frequentemente com outros sintomas, como dor, sofrimento emocional e perturbações de sono. Deste modo, os pacientes devem ser avaliados em múltiplos sintomas que podem variar de intensidade de acordo com o diagnóstico, tratamento e estadio da doença (Berger et al., 2013).

Um estudo conduzido por Bower, em mulheres sobreviventes de cancro da mama, identificou três fatores fortemente correlacionados com a experiência de fadiga: o humor depressivo, a dor e as perturbações de sono (Bower, 2007).

Segundo Ancoli-Israel e colaboradores, a fadiga pode ser causada por fatores fisiológicos, biológicos, psicológicos e fatores sociais (Ancoli-Israel et al., 2001) (Figura 2).

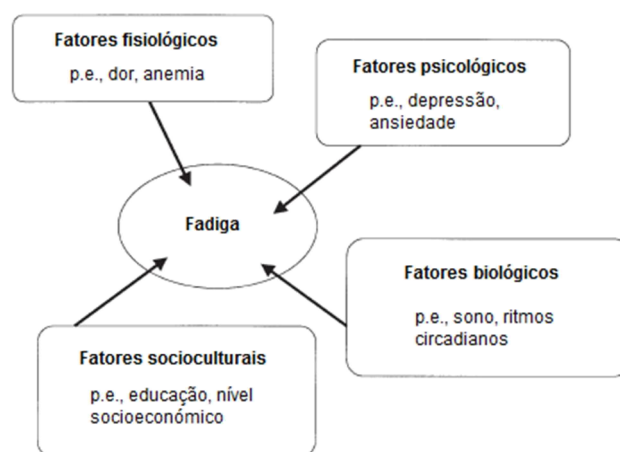


Figura 2. Diagrama de possíveis fatores associados à fadiga

Fonte: Adaptado de Ancoli-Israel, S., Moore, P. J., & Jones, V. (2001). The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 10(4), 246

Dentro da multiplicidade de fatores que contribuem para a experiência de fadiga, há uns que fazem parte da história clínica do doente e outros que são mais passíveis de mudança. Nos primeiros, estão incluídas variáveis relacionadas com o estadió da doença, o tipo e duração do tratamento assim como a capacidade do mesmo induzir fadiga e a resposta do paciente aos tratamentos. Os segundos fatores incluem os efeitos secundários da medicação, o sofrimento emocional, os níveis de anemia, a dor, os distúrbios de sono, ritmos circadianos, o estado nutricional, o estado funcional e outras comorbilidades (Berger et al., 2013).

O painel do NCCN identificou oito fatores modificáveis que parecem desenvolver uma ação bastante forte na experiência de fadiga, entre os quais: fármacos e respetivos efeitos secundários, dor, *distress* emocional, perturbações de sono, anemia, estado nutricional, estado funcional e outras comorbilidades (Berger et al., 2013).

De seguida, serão revistos os fatores mais importantes, de forma isolada; no entanto, é consensual que a contribuição destes fatores é conjunta e é a sua interação que provoca maiores níveis de fadiga – a fadiga deve por isso ser considerada uma síndrome de sintomas que resulta de um *cluster* de sintomas, não podendo estar vinculada a apenas um determinado sintoma. É necessária pois, uma avaliação compreensiva e holística do fenómeno da fadiga (Hwang, Chang, & Kasimis, 2003).

i. Fármacos / Efeitos secundários

Os medicamentos e as interações medicamentosas podem contribuir para o agravamento dos níveis de fadiga. Por exemplo, medicamentos para o coração podem provocar braquicardia e consequentemente, maiores níveis de fadiga (Berger et al., 2013).

Em particular, foi antecipado que o uso de opiáceos podem conduzir a elevados níveis de fadiga em pacientes que recebem cuidados paliativos especializados, efeito secundário bem conhecido (Munch et al., 2006).

Combinações de diferentes tipos de medicamentos podem contribuir para uma sobredosagem dos mesmos e consequente aumento dos níveis de fadiga (Berger et al., 2013).

A toma de analgésicos no controlo da dor em pacientes oncológicos é um importante fator que contribui para a experiência da fadiga e tem a sua ação independentemente das outras variáveis (Blesch et al., 1991). Os pacientes com dor moderada a severa, a receberem tratamentos de morfina, relatam maiores níveis de fadiga (Klepstad, Borchgrevink, & Kaasa, 2000).

Tem sido sugerido que os fármacos usados na quimioterapia que atravessam a barreira hematoencefálica induzem neurotoxicidades, uma das quais é a fadiga. Exemplos de fármacos são os seguintes: metotrexato, ifosfamida, cisplatina, vincristina, fludarabina e paclitaxel. Os citotóxicos, como o irinotecano, o docetaxel e o raltitrexed também têm a fadiga como principal efeito secundário (Stone, Richards, & Hardy, 1998).

ii. Sofrimento emocional

Os fatores psicológicos têm um papel importante na génese da fadiga e/ou na exacerbação do sintoma, quando este já se encontra presente. Estes fatores incluem o sofrimento emocional (ansiedade e depressão) e dificuldades em lidar com as exigências dos tratamentos, como será desenvolvido mais à frente, no capítulo três.

iii. Anemia

Estudos realizados têm demonstrado uma associação entre a fadiga e a anemia em pacientes com cancro.

Aliás, a anemia é bastante comum em pacientes com cancro e pode dever-se à própria doença ou a efeitos mielossupressores do tratamento. A quimioterapia, em particular, está muito associada a declínios de hemoglobina no sangue (Cella, Eton, Lai, Peterman, & Merkel, 2002).

A anemia é definida como uma deficiência na quantidade de glóbulos vermelhos ou falha nos níveis de hemoglobina, que leva à redução do oxigénio transportado pelo sangue a todas as partes do organismo. Comummente, um indivíduo é considerado anémico quando a concentração de hemoglobina no sangue é igual ou inferior a 12 g/dl. A anemia ocorre em cerca de 30% dos pacientes com cancro, em qualquer momento, e a frequência tem tendência a aumentar com a progressão da doença e dos tratamentos (Dicato, 2003). De acordo com as orientações do NCCN, o valor estipulado que distingue

indivíduos anêmicos de não anêmicos é de 11 g/dl, em pacientes oncológicos (Rodgers et al., 2012).

No tratamento do cancro, a anemia resulta dos efeitos mielossupressores da terapia. Normalmente, a anemia é reversível e não conduz a uma morbidez muito elevada no pós-tratamento, embora esteja associada à fadiga experienciada pelos pacientes que poderá ser bastante disruptiva na sua qualidade de vida (Yellen et al., 1997).

A anemia poderá ficar a dever-se à supressão de glóbulos vermelhos, uma vez que as citocinas IL-6, IL-1ra, TNF têm esse efeito nessas células. O desenvolvimento da anemia contribui para a experiência de fadiga (Schubert et al., 2007).

Tem sido proposto que níveis de hemoglobina de 12 g/dl ou superiores são necessários para minimizar o impacto da fadiga relacionada com o cancro e otimizar a qualidade de vida em doentes em tratamentos de quimioterapia (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003).

Foi realizado um estudo em que se fez uma comparação entre indivíduos com cancro anêmicos e não anêmicos e indivíduos saudáveis – constatou-se que os doentes com cancro tinham piores níveis de fadiga do que indivíduos saudáveis e dentro destes os anêmicos eram substancialmente os mais afetados, sendo que as diferenças observadas foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Dentro do grupo dos indivíduos anêmicos, a severidade da anemia estava associada ao grau de fadiga relatado. No entanto, a anemia não parece ser a única variável explicativa do fenómeno de fadiga presenciado (Cella, Lai, et al., 2002), o que não constitui novidade. Por outro lado, outros estudos foram feitos em que não foram encontradas diferenças clinicamente significativas nos níveis de fadiga em função dos níveis de anemia (Stone, Abdul-Wahab, Gibson, Wright, & Andrews, 2005).

Apesar de parecer clinicamente óbvia a associação entre anemia e fadiga, existe uma falha de evidência forte na demonstração de uma correlação clara entre os níveis de hemoglobina e a severidade da fadiga em pacientes com cancro, em estado avançado. (Stasi et al., 2003). Há ainda autores que sugerem que a fadiga poderá estar relacionada com as mudanças nos níveis de hemoglobina, mais do que com os níveis de hemoglobina em si (Stone, Richards, & A'Hern, 2000).

Contudo, estudos com instrumentos de avaliação mais refinados, como o FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) têm estabelecido uma associação direta entre os níveis de hemoglobina e a fadiga. As análises feitas demonstraram um efeito direto dos valores de hemoglobina (>12 g/dl ou <12 g/dl) na fadiga e outros parâmetros clínicos (Tabela 1), sendo claro que as pontuações obtidas em parâmetros como a qualidade de vida, sensações de bem-estar físico e emocional eram claramente mais elevadas em indivíduos com níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dl (Sobrero et al., 2001; Stasi et al., 2003).

Tabela 1. Correlação entre os níveis de hemoglobina (>12g/dl VS. ≤12g/dl) e a fadiga

Parâmetros QDV	Valor de p
Pontuações elevadas de QDV	0,003
Baixos níveis de fadiga	0,01
Sintomas de anemia (exceto fadiga)	0,02
Sensação de bem-estar físico	0,003
Sensação de bem-estar funcional	0,001

QDV: Qualidade de vida

Nota. Fonte: Sobrero, A., Puglisi, F., Guglielmi, A., Belvedere, O., Aprile, G., Ramello, M., & Grossi, F. (2001). Fatigue: a main component of anemia symptomatology. *Semin Oncol*, 28(2 Suppl 8), 15-18.

Deste modo, a melhoria da anemia e fadiga devem ser consideradas um objetivo primário do tratamento antineoplásico e de suporte de cuidados aos pacientes com cancro.

iv. Déficite / desequilíbrio nutricional

Níveis baixos de ganodotrofinas estão associados a estados nutricionais mais pobres; inversamente, a administração de progesterona poderá aumentar o apetite; por sua vez, os esteroides anabólicos poderão diminuir a perda de peso em pacientes com cancro (Stasi et al., 2003).

Sintomas de fadiga podem ser reduzidos se se melhorar a ingestão dietética, com algumas trocas apropriadas – os desequilíbrios nos níveis de sódio, potássio, cálcio e magnésio são reversíveis e com suplementação apropriada, os níveis de fadiga podem ser melhorados. A ingestão alimentar do doente pode ser afetada por náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, desinteresse alimentar, mucosites, obstrução do intestino, entre outras complicações médicas, muito comuns em pacientes com cancro colo-retal (Berger et al., 2013).

Há estudos que procuraram aprofundar a associação entre a fadiga e o estado nutricional dos indivíduos e não encontraram evidências relevantes que sustentassem uma relação de causa-efeito entre estas duas variáveis (Ancoli-Israel et al., 2001; Morant, Stiefel, Berchtold, Radziwill, & Riesen, 1993).

v. Dor

Segundo Basbaum e Jessel, a dor é caracterizada por uma experiência sensorial e emocional bastante desagradável, associada a lesões potenciais ou reais nos tecidos, as quais o indivíduo tem consciência (Basbaum & Jessel, 2000). Os mecanismos neurológicos pelos quais a dor é percebida fazem parte de um complexo processo neurofisiológico em que os sinais nociceptores são projetados para o sistema nervoso central, processados na espinal medula e transmitidos ao cérebro.

A experiência de dor é muitas vezes influenciada pelo significado que o paciente lhe atribui e pela sua duração esperada. O contexto tem também impacto na intensidade de dor sentida pelo doente assim como nas suas expectativas, atitudes e crenças. A dor raramente é causada por aspetos psicológicos, mas está muito associada a efeitos psicológicos e emocionais, tais como, o medo, a ansiedade e a depressão (Williamson & Hoggart, 2005).

É muito importante que o profissional acredite naquilo que o paciente diz sobre a sua dor – a dor é aquilo que o paciente diz que é (McCaffrey & Beebe, 1989; Williamson & Hoggart, 2005).

Na população oncológica, a dor é sentida por cerca de 80% dos indivíduos com cancro (Vena, 2004). Estudos têm demonstrado que mais de 45% dos indivíduos com cancro experienciam níveis moderados a severos de dor no seu dia-a-dia. Beck e Schwartz procuraram perceber o efeito da intensidade da dor na fadiga e na qualidade de sono em pacientes internados e em ambulatório. Aos piores níveis de fadiga estava associada a dor mais intensa, o que os levou a concluir que a dor tem um contributo muito significativo nos níveis de fadiga (Beck & Schwartz, 2000).

Outro estudo conduzido por Chang e colaboradores concluiu que a dor, para além de ser um importante preditor dos níveis de fadiga, o seu contributo substitui a toma de analgésicos. Deste modo, a toma de analgésicos acaba por ser um importante marcador para a presença de dor. Para além disso, o mesmo estudo verificou que pacientes com uma intensidade moderada de dor têm maior risco relativo de desenvolverem fadiga do que pacientes que têm uma intensidade de dor inferior (Chang, Hwang, Feuerman, & Kasimis, 2000; Hwang, Chang, Rue, et al., 2003).

vi. Perturbações de sono

As perturbações de sono foram, durante muito tempo, um problema negligenciado em oncologia (Savard & Morin, 2001); no entanto estas estão presentes em 30 a 75% das pessoas com cancro, o que representa uma elevada prevalência dos distúrbios de sono nestas populações (Berger et al., 2005).

Por perturbação de sono entende-se todos os problemas em iniciar ou manter o sono. A insónia é o problema mais referenciado, mas também existem outros fenómenos relacionados com o sono que o podem atrasar ou mesmo perturbá-lo, tais como: inquietude, movimentos límbicos periódicos, fadiga excessiva, dificuldades respiratórias relacionadas com o sono (a apneia, por exemplo) e sintomas de sonolência diurna (Association, 1997).

Os pacientes com cancro, especificamente, reúnem uma série de características que os tornam mais vulneráveis aos problemas de sono, entre as quais: serem adultos (a idade é

um fator preditor dos problemas de sono), terem uma doença (e respetiva dor associada), o nível de *distress* sentido, tomarem medicação e estarem a receber tratamentos (Davidson, MacLean, Brundage, & Schulze, 2002). Uma grande quantidade de estudos, realizados em mulheres com cancro da mama, concluiu que as perturbações de sono são secundárias à dor e ao *distress* psicológico experienciado pelos pacientes (Ancoli-Israel et al., 2001). No entanto, não deixa de ser interessante que mesmo quando a dor é diminuída ou pelo menos está controlada para níveis toleráveis para o doente oncológico, as dificuldades de sono persistem (Ancoli-Israel et al., 2001).

Os distúrbios de sono tipicamente estão entre as cinco maiores dificuldades identificadas por doentes com cancro, a par da fadiga, preocupações, dor e efeitos colaterais dos tratamentos. Os doentes com um diagnóstico recente de cancro, assim como aqueles que estão a receber tratamentos, são aqueles com maior probabilidade de desenvolverem distúrbios de sono (Whelan et al., 1997).

Vários estudos têm revelado uma associação forte entre a fadiga e os distúrbios de sono noturnos e sonolência diurna. Os distúrbios de sono noturnos parecem estar positivamente correlacionados com a fadiga nos pacientes com cancro, em geral (Anderson et al., 2003), e especificamente em pacientes com cancro colo-retal (Davidson et al., 2002). A sonolência é um fator que contribui igualmente para a experiência de fadiga percebida pelo paciente. Numa grande parte dos casos, os pacientes usam os termos “cansaço”, “falta de energia” e “fadiga”, em vez de “dificuldades de sono” para expressarem os seus problemas de sono, o que leva a que quer o clínico quer os próprios pacientes operacionalizem o mesmo conceito de formas diferentes, gerando alguma confusão (Chervin, 2000).

Há autores que defendem que uma parte da fadiga relacionada com o cancro experienciada pelos doentes durante o dia se pode relacionar com o padrão de sono à noite, no que diz respeito à qualidade e quantidade do mesmo. Ou seja, diferentes dimensões da fadiga (física, emocional, cognitiva) estão associadas de alguma forma com padrões de sono disruptivos e ritmos dessincronizados do mesmo. Esta associação está presente e pode sofrer mudanças antes dos tratamentos, no decorrer dos mesmos ou após o seu término. Em doentes com cancro, o sono que é inadequado ou pouco reparador poderá ter um impacto importante, não só na expressão da fadiga, como também na qualidade de vida dos pacientes e na sua tolerância aos diferentes tratamentos; pode provocar o desenvolvimento de perturbações de humor, como a depressão clínica (Ancoli-Israel et al., 2001). As perceções de má qualidade de sono também podem ser causadas pelo diagnóstico recente de cancro, efeitos físicos de uma cirurgia realizada há pouco tempo, tratamentos de quimioterapia ou radioterapia concomitantes com o momento em que é realizada a avaliação, comorbilidades,

medicação e outra sintomatologia associada. A duração, estrutura e tempo de sono têm um profundo impacto na saúde, bem-estar, desempenho e qualidade de vida dos indivíduos (Vena, Parker, Cunningham, Clark, & McMillan, 2004). Foi demonstrada uma associação significativa entre a severidade da fadiga e mudanças nos padrões de sono dos indivíduos a fazerem tratamentos de quimioterapia, sendo que as dificuldades em dormir têm impacto nos níveis de fadiga (Ancoli-Israel et al., 2001).

Excesso de tempo na cama e pouca atividade física durante os tratamentos de quimioterapia podem também conduzir a complicações ao nível da fadiga, tais como, destreza física baixa, quedas e perda da independência (Berger, Grem, et al., 2010). Este tipo de complicações é causado por um descondicionamento muscular extremo relacionado com a doença e com o tratamento. Os hábitos sedentários, por sua vez, acabam por agudizar ainda mais a sensação de desconforto e de cansaço severo, pois a inatividade induz o catabolismo muscular e posteriormente o descondicionamento. Se o indivíduo continuar a limitar a sua atividade, em vez de gradualmente a reintroduzir, a experiência de fadiga poderá perpetuar-se indefinidamente.

Estamos assim, perante um ciclo de sintomas na fadiga que se auto-perpetua e que pode persistir por anos após o tratamento (Figura 3) (Lucía et al., 2003).

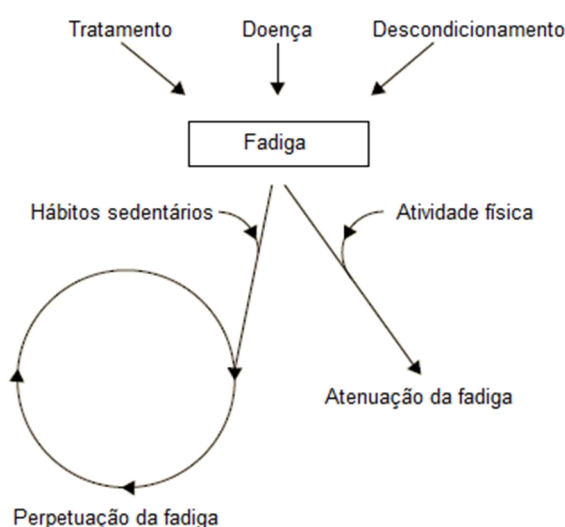


Figura 3. Ciclo de sintomas presente na experiência de fadiga

Fonte: Adaptado de Lucía, A., Earnest, C., & Margarita, P. (2003). Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *The LANCET Oncology*, 4, 618.

Para além disso, ainda não é claro se as sestas são verdadeiramente úteis na redução dos níveis de fadiga, existindo inclusive evidência de um efeito contrário (Miaskowski & Lee, 1999).

Num estudo realizado com doentes com cancro colo-retal em estado avançado, chegou-se à conclusão de que estes têm padrões de sono severamente disruptivos, relativamente a indivíduos saudáveis. Aliás, os distúrbios de sono tornam-se cada vez

mais problemáticos à medida que a doença evolui para estados mais avançados (45% a 65% dos doentes com cancro em estado avançado têm distúrbios de sono noturnos) (Vena, 2004). Estes padrões incluem períodos demorados de latência, despertares noturnos frequentes (não há continuidade no sono), menor quantidade e qualidade de sono reparador e maior sonolência diurna. A autora constatou ainda que os fatores associados às alterações na regulação do sono incluem fatores psicossociais (sintomas depressivos, saúde mental), clínicos (desempenho debilitado, nictúria, dispneia), relacionados com o tratamento, demográficos e estilos de vida, que podem vulnerabilizar o indivíduo a mudanças nos processos homeostáticos e circadianos, resultando na desregulação do sono. Nos doentes com cancro colo-retal o peso dos fatores psicossociais é bastante significativo nos distúrbios de sono, quando comparado com os doentes com cancro do pulmão. (Vena, 2004). No entanto, parecem ser os doentes com cancro do pulmão os mais afetados pelos distúrbios de sono (Davidson et al., 2002). Outro estudo levado a cabo com 108 pacientes com doença gastrointestinal (dos quais 98 tinham diagnóstico de cancro colo-retal), concluiu que os doentes que relatavam estar excessivamente fatigados tinham maior probabilidade de terem problemas de insónia do que aqueles que não relatavam níveis significativos de fadiga (Davidson et al., 2002).

Poucos estudos foram encontrados sobre a natureza das queixas de sono-vigília, os fatores associados, o seu impacto na saúde, na fadiga e qualidade de vida do indivíduo com um diagnóstico específico de cancro. A contribuição da insónia na experiência de fadiga relacionada com o cancro tem sido um fenómeno pouco estudado na investigação, sendo esta uma área que carece de estudos futuros, no sentido de uma compreensão mais holística da fadiga relacionada com o cancro, para o desenvolvimento de novos caminhos com o intuito de a reduzir, promovendo o bem-estar do doente (Ancoli-Israel et al., 2001; Berger et al., 2013).

vii. Estado funcional

O estado funcional do paciente está relacionado com o seu nível de desempenho nas atividades quotidianas e naquelas que implicam exercício físico.

Atividade limitada ou estado funcional limitado pode ser indicador de fadiga.

O nível de funcionalidade parece ser afetado por um *cluster* de sintomas no mesmo indivíduo e que se encontram relacionados entre si, num dado momento: a dor, a fadiga e os distúrbios de sono, que exercem um efeito adverso sinérgico na morbilidade futura dos pacientes. No entanto, nesta inter-relação, os sintomas variam na sua forma de expressão, na duração de tempo em que estão presentes e na força com que esta relação acontece (Dodd, Miaskowski, & Paul, 2001).

Investigações têm documentado um efeito significativo e nocivo da fadiga no funcionamento físico dos doentes durante os tratamentos e é incerto saber se os pacientes voltarão ao seu funcionamento normal quando os tratamentos terminarem (Berger et al., 2013).

Uma meta-análise realizada por Schmitz e colaboradores determinou que a inatividade durante e após os tratamentos de quimioterapia poderá ter efeitos nefastos no funcionamento cardiorrespiratório dos indivíduos (Schmitz et al., 2005). A inatividade conduz rapidamente ao descondicionamento muscular e cardiorrespiratório. Se existir um tempo muito prolongado de descanso, os níveis de atividade que anteriormente eram bem tolerados, podem ser percebidos como causadores de fadiga em excesso (Minton & Stone, 2009). Assim, o tempo passado na cama que ultrapasse o número de horas recomendado (sete a nove horas por noite) poderá ser um fator de risco para complicações mais severas. Por outro lado, a atividade física melhora o funcionamento cardiorrespiratório dos indivíduos durante e após os tratamentos, alivia a sintomatologia e efeitos fisiológicos provocados pelos tratamentos, aumenta o vigor e a funcionalidade do sujeito em momentos posteriores, reduzindo os seus níveis de fadiga (Schmitz et al., 2005).

viii. Comorbilidades

Outros estados de saúde, não relacionados diretamente com o cancro, podem contribuir para a sintomatologia de fadiga apresentada pelo doente. O alcoolismo e consumo de substâncias, por exemplo, têm associados outros problemas de saúde, como os distúrbios de sono, que contribuem significativamente para a experiência de fadiga. Outras comorbilidades devem ser avaliadas, tais como: disfunções cardíacas, pulmonares, renais, gastrointestinais, hepáticas, neurológicas e endócrinas (como hipotireoidismo, hipogonadismo ou insuficiência adrenal), assim como as infeções. O hipotireoidismo, nomeadamente, tem sido notado em pacientes que recebem múltiplos tratamentos de quimioterapia, com esquemas combinados; o hipogonadismo é frequentemente observado em pacientes com cancro avançado (Berger et al., 2013). Um estudo realizado por Strasser e colaboradores concluiu que níveis demasiado baixos de testosterona estão associados a maiores níveis de fadiga nos homens (Strasser et al., 2006). No entanto, serão necessários estudos com amostras mais abrangentes que procurem clarificar a incidência do hipogonadismo assim como a sua associação com cancros específicos e tratamentos de quimioterapia.

Alguns tratamentos para as comorbilidades, como a hipertensão, também agravam os níveis de fadiga (Spichiger et al., 2012).

Brant e colaboradores, no seu estudo com doentes com cancro do pulmão, verificaram que os pacientes que apresentavam comorbilidades experienciavam níveis mais elevados de fadiga do que doentes sem outros estados de saúde associados. Uma gestão adequada destas condições pode ajudar a reduzir significativamente os níveis de fadiga. Para além disso, as variações nos níveis de fadiga ao longo dos diferentes ciclos de quimioterapia, estavam muito próximos de zero, o que sugere que a fadiga em pacientes com outras comorbilidades persiste, quando comparada com a experienciada por outros pacientes. Em relação a este aspeto, levanta-se uma questão: quais são os estados de saúde que mais contribuem para os sintomas severos de fadiga, *distress*, dor e outras condições relacionadas com o cancro e seus tratamentos? (Brant et al., 2011).

Para além dos fatores acima enumerados, existe ainda o suporte social, variável que o NCCN reconheceu bastante importância ao longo da trajetória de doença do indivíduo. A disponibilidade dos cuidadores em prestar apoio aos doentes tem um forte impacto na capacidade emocional e funcional dos mesmos de lidarem com a doença; a falta deste suporte poderá constituir um importante fator contribuinte para a fadiga (Berger et al., 2013).

e. A fadiga no cancro colo-retal em estado avançado

A fadiga tem sido avaliada como o sintoma mais prevalente e que provoca maior sofrimento emocional em pessoas com cancro colo-retal a realizarem tratamentos de quimioterapia; no entanto, ainda existem poucos estudos que se focam neste tópico (Berger, Grem, et al., 2010).

Um estudo levado a cabo por Mota e colaboradores pretendeu avaliar a fadiga em pacientes com cancro colo-retal. Concluiu que a prevalência da mesma foi de 26,8%. Os fatores preditores da fadiga passaram pelos distúrbios de sono, depressão e estado funcional. Quando todos os fatores estavam presentes, a prevalência da mesma aumentou para 80%; quando não existiam fatores preditores, a fadiga decresceu para 8% (Mota et al., 2012).

Os efeitos adversos da doença e dos seus tratamentos podem ser bastante duradouros e incluem: falta de energia, imagem corporal pobre, perturbações emocionais, dificuldades de sono, medo da recorrência, neuropatia sensorial, problemas gastrointestinais, incontinência urinária e disfunção sexual (Denlinger & Barsevick, 2009; Gray et al., 2011). Para além disso, a maioria das pessoas com cancro colo-retal são mais velhas e podem ter limitações funcionais, síndromes geriátricas e outras condições (por exemplo, problemas no coração, doença pulmonar obstrutiva crónica e outros cancros) que são passíveis de afetar a forma como se sentem (Gray et al., 2011).

Para os pacientes em cuidados paliativos, a fadiga torna-se um sintoma muito mais debilitante, uma vez que representa um fator agravante dentro de um contexto bastante complexo que envolve questões físicas, emocionais, espirituais, familiares, sociais e existenciais, as quais devem ser abordadas com bastante equilíbrio pelos profissionais de saúde (Munch et al., 2006).

A investigação tem verificado que nos pacientes com cancro avançado, a fadiga é um dos problemas mais comuns e debilitantes. O estudo levado a cabo por Liu e colaboradores veio comprovar isso mesmo. Concluiu também que a fadiga, a par de outros sintomas, como a falta de apetite, sentimento de tristeza e dificuldades respiratórias poderão constituir-se fatores preditores do tempo de sobrevivência dos pacientes hospitalizados com cancro avançado. Quanto maior a severidade da sintomatologia, menor é o tempo de sobrevivência (Liu, Xi, Xia, Zhuang, & Zheng, 2011). Segundo a revisão sistemática feita por Bower, a fadiga não está diretamente relacionada com um tipo específico de tumor ou de tratamento; no entanto, confirma que pacientes com cancro avançado e que são submetidos a tratamentos de quimioterapia, relatam com frequência maiores níveis de fadiga (Bower, 2007).

f. A fadiga nos tratamentos de quimioterapia

A dor, o sofrimento emocional, a fadiga e os distúrbios de sono são sintomas comuns em pacientes oncológicos, mas poucos dados estão disponíveis que examinem as trajetórias destes sintomas durante os tratamentos de quimioterapia (Brant et al., 2011).

A quimioterapia é uma estratégia terapêutica que ajuda na cura ou controlo da doença. É também usada como uma medida de profilaxia para prevenir o crescimento de células neoplásicas remanescentes após cirurgia ou radioterapia, e como terapêutica paliativa, quando já não é possível controlar o curso natural da doença (Coelho, 2008).

A quimioterapia é um dos tratamentos pilares no cancro e a maioria dos pacientes receberá tratamentos de quimioterapia em algum momento, durante a trajetória da doença. Para muitos doentes, o tratamento de quimioterapia ocorre pouco tempo após o diagnóstico, como parte do tratamento inicial do cancro. Uma vasta gama de efeitos secundários ocorre simultaneamente aos tratamentos de quimioterapia e incluem anorexia, perda de peso, dor, febre, desidratação, fadiga, depressão e angústia que afetam o funcionamento e a qualidade de vida dos pacientes. Estes sintomas têm trajetórias bastante diversificadas, quer na sua frequência, quer na intensidade com que acontecem, ao longo dos tratamentos de quimioterapia; no entanto, a maioria sofre um decréscimo na sua intensidade ao longo do tempo (Brant et al., 2011).

As sensações subjetivas de fadiga sentidas pelos indivíduos sujeitos a tratamentos de quimioterapia arrastam consigo o sentimento dos pacientes “se sentirem em baixo”, “sem

ambições”, com “cansaço excessivo para levarem a cabo as suas atividades quotidianas” (Anderson, 1994).

Em tratamentos de quimioterapia, a fadiga é uma das queixas mais frequentes e disruptivas dos doentes oncológicos, sendo que cerca de 75% dos pacientes sob tratamentos de radioterapia ou quimioterapia relatam sentirem-se cansados e fracos. Um encontro da Sociedade Americana de Oncologia Clínica revelou que 76% dos doentes oncológicos submetidos a tratamentos de quimioterapia relataram níveis acentuados de fadiga, pelo menos uma vez por semana, e 18% identificaram a fadiga como o sintoma mais deletério no decorrer dos tratamentos (Ancoli-Israel et al., 2001).

No estudo conduzido por Berger e colaboradores, em doentes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia, constatou-se que ao longo dos ciclos, a fadiga aumentou e o número de glóbulos brancos no sangue decresceu; as variáveis de sono seguiram numa direção positiva, mas a atividade diária dos ritmos circadianos tornou-se mais disruptiva (Berger, Grem, et al., 2010).

Breitbart e Alici referiram, num estudo realizado pelo Psychosocial Collaborative Oncology Group, com doentes do foro oncológico em tratamentos de quimioterapia, que os problemas descritos pelos doentes como mais difíceis, estavam relacionados em 66% dos casos com os efeitos secundários dos tratamentos; as restantes percentagens distribuíram-se pelos seguintes fatores: longas esperas nas clínicas (36%); interferência com o emprego ou escola (29%); dificuldades de transporte; interferência com os papéis familiares (16%); preocupação com a demora dos tratamentos e incerteza quanto aos benefícios dos mesmos (14%) (Breitbart & Alici, 2010).

Os estudos que examinaram as mudanças longitudinais nos sintomas de fadiga durante os tratamentos de quimioterapia relatam um efeito de “montanha russa”, em que estes estão mais intensificados na semana seguinte à quimioterapia (depois da administração da quimioterapia, dois ou três dias após o tratamento), e declinam antes do próximo ciclo de tratamentos (Jim et al., 2011). Alguns pacientes experienciam mudanças nos níveis de fadiga ao longo do dia, com piores níveis à tarde e à noite. A fadiga também tem sido associada ao aumento dos despertares noturnos dos doentes (objetivamente medidos) e a uma redução drástica da atividade por um período de 24 horas durante a quimioterapia (Jim et al., 2011; Spichiger et al., 2012). Alguns doentes relatam ainda que a fadiga persiste, por vezes, por períodos prolongados após a conclusão dos ciclos de quimioterapia.

As características clínicas da doença (por exemplo, recorrência da doença, tempo decorrido desde a cirurgia, estadio da doença, prescrição de anti-depressivos e de medicação para dormir) e as características individuais (idade, género, nível de

escolaridade, raça, religião, estado civil) poderão de alguma forma condicionar as trajetórias dos sintomas assim como o tratamento dos mesmos (Jim et al., 2011).

Cada doente vive a sua própria experiência, e os mesmos sintomas são sentidos de forma diferente de doente para doente, em termos de intensidade, sinais corporais e frequência dos sintomas. Os sinais corporais, segundo Lucía e colaboradores, passam por uma pressão elevada nas pálpebras, uma incapacidade de permanecer tão ativo como era anteriormente e/ou de dar mais um passo, falta de energia, peso corporal e a sensação de que alguém dentro do corpo grita para dormir. A fadiga é também um efeito colateral da cirurgia, o que torna, por vezes, muito difícil diferenciar a fadiga proveniente da cirurgia da fadiga proveniente dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia (Lucía et al., 2003).

Prue e colaboradores relataram que a maioria dos estudos sobre a fadiga relacionada com o cancro não encontrou evidências relevantes que relacionassem a severidade da fadiga com características demográficas, da doença ou relativas aos tratamentos (Lazarus, 2006).

Na Figura 4, é possível observar a multiplicidade de trajetórias diferentes de fadiga em vários indivíduos.

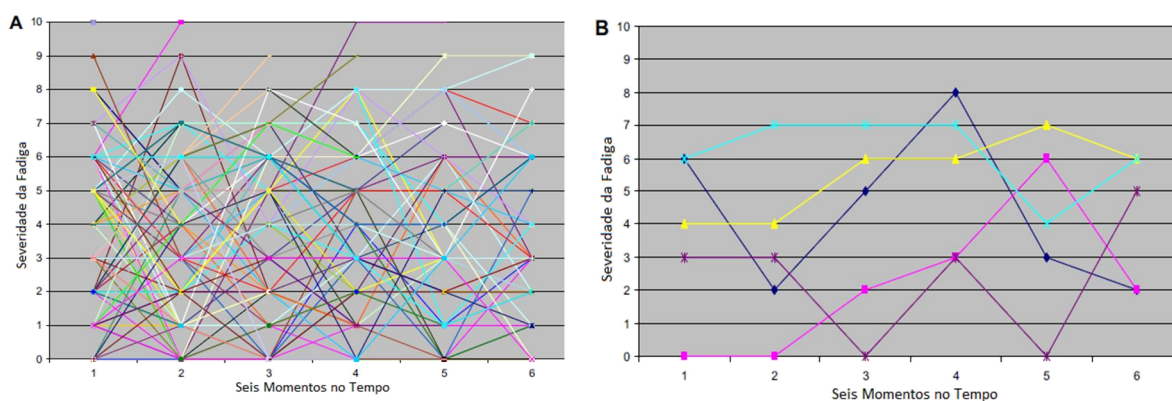


Figura 4. Variabilidade nas trajetórias de fadiga

Fonte: Adaptado de Brant, J. M., Beck, S. L., Dudley, W. N., Cobb, P., Pepper, G., & Miaskowski, C. (2011). Symptom trajectories during chemotherapy in outpatients with lung cancer colorectal cancer, or lymphoma. *Eur J Oncol Nurs*, 15(5), 474.

O mesmo parece ocorrer com outros sintomas, como a depressão, a dor e o *distress* (Brant et al., 2011). Estes dados vêm apoiar aquilo que é defendido em evidências anteriores: existe uma variabilidade interindividual bastante significativa na expressão da sintomatologia apresentada pelos doentes oncológicos ao longo dos tratamentos de quimioterapia (Braud et al., 2003).

Relativamente à variação dos níveis de fadiga ao longo dos tratamentos de quimioterapia, existem dados controversos – há estudos que sugerem que elevadas doses de quimioterapia, bem como doses acumuladas da mesma, resultam num aumento

dos níveis de fadiga (Danaher et al., 2006; Schwartz et al., 2000); outros defendem a diminuição da severidade da fadiga ao longo do tempo. Um aspeto que poderá estar a levar a esta dissonância de resultados poderá estar relacionado com o momento em que estes sintomas são avaliados (dentro de cada ciclo de quimioterapia, num máximo de três ciclos *versus* no início de cada ciclo, num máximo de seis ciclos) (Brant et al., 2011).

Serão necessários novos estudos no futuro que possam captar os sintomas dentro de cada ciclo de quimioterapia e durante todo o tratamento de quimioterapia. O entendimento de alguns detalhes dentro e entre os diferentes ciclos de quimioterapia poderá fornecer uma percepção mais clara da trajetória dos sintomas ao longo dos tratamentos. Futura investigação direcionada para o estudo da associação da fadiga com tratamentos específicos de cancro é necessária, para que os pacientes possam ter acesso a informação clara e objetiva antes de serem sujeitos aos tratamentos.

g. Avaliação da fadiga

A natureza debilitante da fadiga torna a sua avaliação uma componente crítica da avaliação do funcionamento global e bem-estar do indivíduo, pois afeta significativamente a sua qualidade de vida. A fadiga, como experiência subjetiva que é, deve ser avaliada recorrendo a medidas de autorrelato, pois através destes, os pacientes poderão descrever com mais exatidão a forma como experienciam o sintoma.

A avaliação da fadiga é uma tarefa difícil, devido em parte à natureza multidimensional, complexa e interativa dos fatores etiológicos que estão na origem da mesma.

As recomendações para a avaliação da fadiga variam de acordo com o propósito da avaliação. O pressuposto base é de que a fadiga é uma experiência subjetiva, e como tal, o diagnóstico deve depender inteiramente da descrição dos pacientes sobre os seus sintomas, ou seja, a fadiga é definida por aquilo que o doente diz que a mesma representa para si (Mendoza et al., 1999).

Os questionários disponíveis para avaliação da fadiga consideram-na de diferentes prismas conceituais. Alguns questionários são unidimensionais e centram-se mais na severidade da fadiga, no seu nível de intensidade, concentrando-se a maioria das vezes nos aspetos físicos; outros, porém procuram medir diferentes dimensões da fadiga (multidimensionais), por exemplo, fadiga geral, fadiga física, atividade reduzida, fadiga mental e motivação reduzida. Não existe ainda um consenso de como deverá ser avaliada a fadiga – há um elevado número de escalas que têm sido desenvolvidas com vista a quantificar o fenómeno da fadiga – estas escalas variam na qualidade das suas propriedades psicométricas, facilidade de administração, dimensões da fadiga contempladas e extensão do seu uso em pacientes oncológicos (Minton & Stone, 2009).

De seguida, apresentam-se alguns exemplos de instrumentos disponíveis para avaliação da fadiga: Profile of Mood States (POMS) – subescalas de fadiga e de vigor, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) – Fatigue Scale, Brief Fatigue Inventory (BFI) são algumas das escalas unidimensionais. Os instrumentos Piper Fatigue Self-Report Scale, Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) e Fatigue Symptom Inventory (FSI) são exemplos de escalas multidimensionais. Alguns destes instrumentos são muito longos para pessoas muito doentes completarem; outros instrumentos têm uma linguagem muito idiossincrática (com expressões e idiomas muito próprios) que tornam difícil a tradução dos mesmos para outras línguas (Mendoza et al., 1999).

Os questionários unidimensionais cobrem invariavelmente apenas os aspetos físicos da fadiga. Por exemplo, uma escala numérica simples, com apenas um item, tem sido defendida pelo NCCN como uma ferramenta útil na avaliação clínica da fadiga. Sugere-se uma categorização em três níveis de intensidade, de acordo com a pontuação total obtida, que poderá variar entre 0 e 10 (0=não fadiga; 10=pior fadiga imaginável): a fadiga ligeira é considerada numa pontuação de 0 a 3, a fadiga moderada está entre 4 e 6 e a severa pontua nos valores compreendidos entre 7 e 10. A par desta ferramenta, as orientações práticas feitas pelo NCCN sugerem ainda o uso de escalas numéricas de autorrelato ou escalas verbais para avaliação da severidade da fadiga. Como a fadiga é um sintoma subjetivo, é mais rigorosamente descrita através do autorrelato (William & Yesne, 2010). Estas são formas rápidas e relativamente fáceis de avaliação da fadiga e de identificação dos pacientes que poderão beneficiar de uma intervenção focalizada nesse sintoma, e por isso, são desde logo bastante recomendadas. No entanto, dada a natureza multifatorial da fadiga, tornam-se limitadas na extensão da abordagem da fadiga, pois é muito importante ter em consideração diferentes variáveis, através de instrumentos compreensivos que avaliem um vasto domínio de sintomas com os quais a fadiga se encontra relacionada.

Pelo menos, duas dimensões na experiência subjetiva de fadiga deverão ser consideradas: a “fadiga mental”, que inclui dificuldades cognitivas, de concentração e de rapidez de raciocínio; e a “fadiga física”, que inclui a sensação de exaustão, fraqueza e cansaço (Stone & Minton, 2008).

Em pacientes com cancro avançado, em cuidados paliativos, as pontuações na fadiga geral e nas dimensões físicas são mais elevadas do que nas dimensões psicológicas (Munch et al., 2006).

Muitos dos estudos realizados dentro da temática da fadiga consideraram-na como uma variável resultado secundária, medida por um item simples ou através de uma subescala inserida num instrumento desenhado para avaliar o *distress* emocional, qualidade de vida

ou uma outra variável mais global, sem qualquer valor de corte que diferenciasses doentes fatigados dos não fatigados (Munch et al., 2006).

Foi feita uma revisão sistemática das escalas usadas na avaliação da fadiga relacionada com o cancro e que se encontram validadas em doentes oncológicos, com vista a identificar quais as escalas melhor validadas e fazer algumas recomendações sobre quais os instrumentos que devem ser usados em investigação e/ou na prática clínica (Minton & Stone, 2009). Chegou-se à conclusão de que as escalas unidimensionais são mais fáceis de administrar e têm sido amplamente utilizadas. Os autores recomendam principalmente o uso de dois instrumentos: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT – Fatigue Scale) e o European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ - C30) (fatigue subscale) (Minton & Stone, 2009). A única desvantagem deste tipo de instrumentos tem a ver com a incapacidade de abrangerem a dimensão subjetiva da fadiga, que é mais do que um distúrbio físico, com impacto funcional e social.

O uso de escalas simples para avaliação da fadiga, de fácil administração e cotação abre o caminho a estudos epidemiológicos na área, pode melhorar a comunicação sobre a fadiga entre os pacientes e os cuidadores e é facilitador de ensaios clínicos que estejam focados no desenvolvimento de novos tratamentos para a fadiga (Mendoza et al., 1999).

3. SOFRIMENTO EMOCIONAL NO CONTEXTO ONCOLÓGICO

O cancro é provavelmente a doença mais temida do mundo moderno. Não sendo apenas um fator de mortalidade, cobra uma pesada fatura de angústia e desespero, mesmo quando é potencialmente curável. A palavra cancro apresenta-se como uma ameaça à integridade física do doente oncológico, sem exceções.

Embora alguns doentes consigam adaptar-se à doença, nem todos reagem bem ao diagnóstico de cancro, podendo a ansiedade e a depressão estar presentes ao longo de toda a doença oncológica, incluindo a expressão de sentimentos de raiva, medo, revolta, desesperança, culpa e pensamentos suicidas. O bem-estar psicológico do doente oncológico pode ficar consideravelmente afetado pelo diagnóstico de cancro e processo de tratamento (Pereira & Lopes, 2002).

Sendo o bem-estar psicológico uma das dimensões chave na qualidade de vida dos pacientes, lidar com o *distress* psicológico constitui uma parte essencial em oncologia clínica.

De acordo com o NCCN, o *distress* relacionado com o cancro é uma experiência psicológica (cognitiva, comportamental e emocional), social e/ou espiritual que interfere com a capacidade do indivíduo lidar eficazmente com a doença oncológica, os seus

sintomas físicos e os tratamentos que lhe estão associados (NCCN, 2007; Vitek, Rosenzweig, & Stollings, 2007).

O *distress* é considerado uma perturbação de ajustamento e é a complicação emocional mais comum durante o curso da doença oncológica, desde o momento do diagnóstico até ao fim dos tratamentos e período posterior aos mesmos (Mitchell, 2007). Alguns dos sintomas esperados do *distress* incluem: períodos de vulnerabilidade aumentada; preocupações e receios excessivos sobre a doença e o futuro; tristeza pela perda da sua saúde habitual; sentimentos de raiva e impotência; perturbação do sono; decréscimo do apetite; dificuldades de concentração; pensamentos sobre a doença e a morte (NCCN, 2007). Estes sintomas existem ao longo de um *continuum* pela doença oncológica e são experienciados pela grande maioria dos pacientes. Normalmente, são resolvidos espontaneamente quando os pacientes são apoiados pela família, amigos e pelo profissional de saúde que clarifica o plano de tratamento e oferece ajuda e alívio do sofrimento; só quando os sintomas são excessivos e interferem significativamente com as atividades dos indivíduos, é que se poderá considerar *distress* clinicamente significativo, e o pedido de ajuda ao profissional de saúde deverá acontecer o mais cedo possível.

Quando os pacientes experienciam *distress*, a sua qualidade de vida decresce; quando o *distress* é aliviado, a sua qualidade de vida melhora (Sloan et al., 2002; Vitek et al., 2007).

Tal como a fadiga, o *distress* vivido por doentes oncológicos interfere negativamente com a sua capacidade de tomar decisões, complica a adesão aos tratamentos e os próprios resultados obtidos (Patrick-Miller, Broccoli, Much, & Levine, 2004; Vitek et al., 2007).

Vários estudos comprovam que uma elevada percentagem de doentes oncológicos experiencia níveis significativos de *distress* (40% a 50%), com os níveis mais elevados em pacientes com doença oncológica de pior prognóstico (Hoffman, Zevon, D'Arrigo, & Cecchini, 2004; Zabora, BrintzenhofeSzoc, Jacobsen, et al., 2001). De acordo com o NCCN, cerca de um terço dos doentes oncológicos sofrem de *distress* clinicamente significativo e menos de 5% destes pacientes reportam o seu sofrimento ao profissional de saúde. Isto poderá dever-se a várias razões: estigma percebido pelo indivíduo, relacionado com a saúde mental em contextos clínicos; os doentes acharem que o tempo que têm para a consulta médica é escasso; dificuldade do doente tomar a iniciativa de falar de assuntos psicológicos, se o seu médico não o questionar; falta de reconhecimento e questionamento por parte do profissional de saúde (NCCN, 2006).

As elevadas taxas de prevalência de *distress* em pacientes oncológicos, por todo o mundo, levou a que, em 2009, a Sociedade Internacional de Psico-Oncologia considerasse o *distress* como o 6.º sinal vital. Espera-se que este reconhecimento venha a melhorar o tratamento de doentes oncológicos, os seus resultados e a eficácia na

prestação de cuidados de saúde ao doente (Bultz & Johansen, 2011). Apesar dos profissionais de saúde acreditarem que a avaliação e intervenção no *distress* é muito importante num cuidado excelente ao paciente, alguns clínicos falham no reconhecimento desta variável junto dos doentes oncológicos (Vitek et al., 2007). É muito importante que o profissional de saúde mantenha a sua atenção no processo de doença e, numa relação colaborativa, ajude o paciente a distinguir as reações emocionais normais daquelas que são verdadeiras doenças psiquiátricas e que carecem de um tratamento mais específico e extenso, nas quais a intervenção do psicólogo é fundamental (Krouse, 2010).

Uma situação muito comum é o *distress* acontecer na sequência de um aumento significativo da dor sentida pelos doentes oncológicos. A dor tem um impacto forte na depressão e um controlo mais eficaz da dor é essencial no tratamento do *distress* (Krouse, 2010).

Alguns estudos documentam o sofrimento psicológico e o stress pós-traumático sofridos pelos pacientes oncológicos e respetivos familiares (Pereira, Figueiredo, & Fincham, 2012). Este mal-estar global do doente oncológico interfere negativamente com o seu funcionamento normal, incluindo a adesão aos tratamentos oncológicos, consultas de rotina, relações familiares e sociais e papéis ocupacionais desempenhados.

Ao longo dos tratamentos de quimioterapia, o nível de *distress* sentido pelos pacientes tende a diminuir, o que sugere que os pacientes poderão experienciar algum nível de ajuste psicológico à medida que o tempo avança; no entanto, isto poderá não acontecer em todos os pacientes – as diferenças interindividuais nos níveis de depressão e *distress* experienciados pelos pacientes existem, bem como os ajustamentos a estes sintomas (Brant et al., 2011).

Uma revisão da literatura em doentes com cancro da mama salientou que a angústia psicológica sentida pelos doentes está associada ao *distress* emocional vivido pelos mesmos e à baixa autorregulação emocional, o que contribui para a diminuição da qualidade de vida do doente, a vários níveis: emocional, social, saúde mental e qualidade de vida global (Panobianco et al., 2012; Zandonai, Cardozo, Nieto, & Sawada, 2010).

Um estudo canadiano com uma amostra bastante grande de doentes com diferentes tipos de cancro concluiu que, ao nível do *distress*, os homens revelam pontuações mais elevadas nos itens relativos à somatização e as mulheres preenchem mais os critérios dos sintomas depressivos (Carlson et al., 2004).

Num estudo japonês que envolveu doentes com cancro colo-retal, a prevalência de casos com *distress* psicológico, de acordo com a avaliação da HADS, foi de 7,8% (10/128) para a ansiedade e de 36,7% (47/128) para a depressão (Tsunoda et al., 2005).

a. Ansiedade em doentes oncológicos

A ansiedade é uma emoção psico-biológica desagradável que faz parte da estrutura defensiva do ser humano. A ansiedade é composta por várias componentes: cognitivas (por exemplo, avaliação da ameaça e dos recursos do ser humano para a enfrentar), afetivas (nervosismo, medo), fisiológicas (taquicardia, dor no peito) e comportamentais (luta, fuga) (Levin & Alici, 2010).

Tal como a dor, a ansiedade não constitui, em si mesma, uma reação patológica, mas antes uma resposta do organismo às ameaças percebidas. Quando adaptativa, através do processamento adequado da informação, a ansiedade motiva o indivíduo a tomar medidas para reduzir ou evitar o perigo. Por outro lado, a ansiedade é desajustada quando é ativada desproporcional, inapropriada ou independentemente da fonte de ameaça. Este tipo de ansiedade tem uma intensidade e duração nocivas para o indivíduo, prejudica o seu funcionamento e não soluciona o problema que a criou. O sensor de perigo, porque é muito sensível, resulta em falsos alarmes e ansiedade desnecessária em indivíduos que padecem deste problema (Levin & Alici, 2010). Por exemplo, um doente oncológico ansioso que teme uma recaída do cancro pode despende um esforço considerável com uma preocupação infrutífera. Sensações físicas não específicas são cognitivamente amplificadas e mal entendidas como sinais de cancro, causando preocupações secundárias e ansiedade. Um indivíduo que esteja absorvido pela ansiedade tem um sentido de autoeficácia bastante reduzido na resolução do problema e na redução do impacto das potenciais ameaças. O evitamento da ameaça leva a que as possibilidades de habituação à mesma sejam diminutas. A hipervigilância, muito comum em indivíduos ansiosos, é pouco provável que produza melhores resultados do que a vigilância racional, com o devido acompanhamento médico (Levin & Alici, 2010). Por outro lado, doentes com níveis severos de ansiedade ficam incapazes de absorver a informação ou cooperar nas intervenções, de forma a reduzirem a sua sintomatologia para níveis mais controlados.

Os pacientes oncológicos podem experimentar uma variedade de sintomas relacionados com a doença e respetivos tratamentos. A maioria dos doentes oncológicos consegue desenvolver mecanismos que lhes permite lidar adaptativamente com a doença, mas cerca de 30% dos doentes podem desenvolver perturbações de ansiedade, sendo as mais comuns, a perturbação de adaptação com ansiedade e a perturbação de ansiedade generalizada (Carvalho, 2010; Wasan, Artamonov, & Nedeljkovic, 2005).

Os sintomas de *distress* não são necessariamente aqueles de maior intensidade ou frequência, mas aqueles aos quais o paciente atribui significado, conforme os significados que atribui à vida e à doença. Apesar de haver casos em que o paciente experimenta

apenas um sintoma isolado, a maioria dos pacientes experimenta múltiplos sintomas que ocorrem concomitantemente, que levam a que o paciente possa desenvolver níveis severos de ansiedade, que o incapacitam de ter o equilíbrio emocional necessário para um desempenho adaptativo no seu dia-a-dia (Prado, 2010).

Em tratamentos mais agressivos, como a quimioterapia, existe um agravamento dos sintomas clínicos e psicológicos, como as náuseas, os vômitos, a fadiga, obstipação, diarreia, insônia, dor, anorexia, perda de concentração, entre outros, que aumentam os níveis de stress dos indivíduos, tendo um impacto prejudicial forte na sua qualidade de vida (Prado, 2010).

A experiência de sintomatologia por parte do paciente tem como principais variáveis, a ocorrência de sintomas e o nível de stress a eles associados. A ocorrência de sintomas refere-se ao número de vezes que um sintoma é experimentado por um indivíduo num determinado período. O nível de stress consiste na intensidade individual de sofrimento ou desconforto físico, emocional e/ou mental, em resposta à ocorrência de sintomatologia. A experiência de sintomatologia é, assim, um processo dinâmico, que consiste na interação entre vários fatores: percepção do sintoma, avaliação do seu significado e resposta do indivíduo ao sintoma (Fu, McDaniel, & Rhodes, 2007).

A relação entre a ocorrência de sintomatologia e o nível de stress pode ser melhor compreendido, recorrendo a algumas teorias, nomeadamente a teoria do stress e estratégias de *coping* de Lazarus e Folkman (Lazarus, 1985).

Nesta teoria, o *coping* é definido como um conjunto de esforços, cognitivos e comportamentais, utilizado pelos indivíduos com o objetivo de lidar com exigências específicas, internas ou externas, que surgem em situações de stress e são avaliadas como sobrecarregando ou excedendo os seus recursos pessoais (Lazarus, 1985). No caso específico do cancro, a ocorrência de sintomas é vista pelo indivíduo como o fator de stress, ao qual o indivíduo inicia uma resposta emocional (stress), com os respetivos mecanismos de *coping*. O stress leva a pessoa a agir, a pedir ajuda e a utilizar mecanismos de enfrentamento, com vista a aliviá-lo ou mesmo eliminá-lo. Se estes mecanismos forem adequados, o stress diminui ou é eliminado; se, pelo contrário, as estratégias forem ineficazes ou ausentes, o nível de stress pode elevar-se a níveis que ameaçam a vida do indivíduo (Prado, 2010). A perturbação de stress pós-traumático é um exemplo claro desta ameaça na vida do indivíduo e a sua presença poderá dever-se a diversos fatores, entre os quais, o diagnóstico da doença, os efeitos adversos dos tratamentos e as possibilidades de recaída. Estes acontecimentos fazem com que o indivíduo, mesmo após os tratamentos, fique continuamente exposto a memórias da sua vida relacionadas com a doença e respetivos sintomas (Pereira et al., 2012; Potash & Breitbart, 2002).

Os pacientes oncológicos, desde as suas visitas regulares ao médico, vivem ameaçados pelo medo realista da recorrência da doença ou outros problemas médicos que possam estar associados. Deste modo, não é surpreendente que as exposições inevitáveis e recorrentes ao trauma da doença, ativem constantemente a inquietude e sensação de desconforto e mal-estar do doente, o que se reflete em sintomatologia ansiosa (Duhamel et al., 2000; Pereira et al., 2012).

De uma perspetiva clínica, pacientes com cancro tornam-se frequentemente mais ansiosos, principalmente por não poderem realizar as atividades físicas que normalmente eram capazes de realizar. O declínio na sua função física pode ser abrupto, especialmente em casos de progressão da doença ou efeitos colaterais dos tratamentos, dificultando a adaptação do doente oncológico à nova realidade. A frustração, perda de controlo e ansiedade surgem inevitavelmente na sequência das mudanças ocorridas no doente. Diminuições nos níveis de fadiga promovem melhorias no estado funcional do doente oncológico, o que permite ao doente agir sobre as suas necessidades, recuperar algum controlo e sentir-se menos ansioso (Tchekmedyan, Kallich, McDermott, Fayers, & Erder, 2003).

A prevalência de ansiedade em indivíduos oncológicos, de acordo com a literatura consultada, varia entre os 10% e os 30%; existem, contudo, limitações a estes dados, entre as quais, reduzido tamanho das amostras e heterogeneidade das mesmas, falta de estudos prospetivos, uso de vários instrumentos e critérios e variáveis confundidoras relacionadas com os tratamentos (Brintzenhofe-Szoc, Levin, Li, Kissane, & Zabora, 2009; Roy-Byrne et al., 2008).

O estudo da ansiedade em indivíduos com cancro deve ter sempre em consideração a sua onnipresença na população em geral.

Os doentes oncológicos, em fase avançada da doença, são ainda confrontados com questões melindrosas como a morte, perda e isolamento, o que os torna mais suscetíveis de desencadear perturbações de ansiedade. É muito importante despistar a ansiedade nestes doentes para que o tratamento sintomático seja o mais apropriado e mais efetivo (Carvalho, 2010; Spencer, Nilsson, Wright, Pirl, & Prigerson, 2010).

Os fatores de stress que podem tornar o cancro uma experiência traumática e desencadeiam distúrbios de ansiedade podem igualmente causar depressão. Alguns exemplos são: a progressão da doença; o medo de tratamentos invasivos; a dor; a alteração da imagem corporal; a degradação do estado físico e a alteração do papel do indivíduo na vida familiar, no ambiente laboral e na sociedade em geral (Carvalho, 2010; Pasquini & Biondi, 2007). A ansiedade está frequentemente associada à depressão - a taxa de comorbilidade entre as duas está entre os valores 0,45 e 0,75 (Clark & Watson,

1991), para a população em geral, e entre os valores 0,67 e 0,81 em pacientes oncológicos (Teunissen, de Graeff, Voest, & de Haes, 2007; Wilson et al., 2007).

Idades mais jovens, género feminino, ausência de companheiro/a e baixo nível socioeconómico são fatores que estão associados a maiores níveis de ansiedade em populações oncológicas (Brintzenhofe-Szoc et al., 2009; Grant et al., 2009; Rasic, Belik, Bolton, Chochinov, & Sareen, 2008). Uma possível explicação para isto prende-se com o facto da idade trazer mais experiência e maturidade ao indivíduo, logo maior resiliência; um nível socioeconómico mais elevado permite que o doente tenha acesso a um maior número de recursos para lidar com o seu problema de saúde.

Um entendimento mais aprofundado das possíveis fontes de ansiedade é muito importante no delineamento de estratégias interventivas de resolução deste problema, pois são múltiplas as causas de apreensão e preocupação na população oncológica. As principais fontes mencionadas na literatura passam pela receção de más notícias inesperadamente e a antecipação de notícias assustadoras (Roth & Weiss, 2010). A ansiedade e falta de descanso estão ainda associadas a problemas médicos (como dor não controlada e estados metabólicos e endócrinos alterados), medicações que produzem ansiedade e estados de isolamento. A dor não controlada, nomeadamente, é uma causa muito comum de ansiedade em doentes oncológicos (Levin & Alici, 2010). Num estudo com doentes oncológicos hospitalizados, a prevalência de dor foi de 96% para pacientes com ansiedade clinicamente significativa e de 80% para pacientes sem sintomatologia ansiosa clinicamente significativa (Teunissen et al., 2007). Por esse motivo, a avaliação da ansiedade só deverá ser concluída após o alívio sintomático da dor – normalmente a ansiedade só fica resolvida quando a dor está tratada.

Um desafio para os profissionais de saúde é a deteção da perturbação de ansiedade dentro do espectro de indivíduos com cancro, uma vez que existe uma variabilidade muito grande de manifestações de ansiedade entre os pacientes. Para além disso, é importante olhar para a ansiedade sob o ponto de vista sistémico, abrangendo a trajetória do cancro desde o diagnóstico, tratamento, sobrevivência até aos cuidados paliativos. O diagnóstico de ansiedade não deve constituir uma surpresa para o profissional de saúde – existe uma considerável percentagem de doentes oncológicos com níveis de ansiedade acima do limiar. Uma vez que a ansiedade faz parte da estrutura defensiva do ser humano, nunca poderá ser totalmente eliminada, nem deverá ser esse o objetivo da intervenção – este passará por reduzir a ansiedade para níveis mais controlados, capitalizando a sua utilidade na procura ativa de soluções mais eficazes para os problemas apresentados (Levin & Alici, 2010).

b. Depressão em doentes oncológicos

A depressão caracteriza-se por um estado afetivo nuclear de tristeza vital e profunda que envolve a pessoa até afetar todas as suas esferas intra e interpessoais. A depressão não é uma resposta normal nem esperada no percurso adaptativo do indivíduo à doença oncológica; é considerada uma complicação emocional significativa que requer uma avaliação e tratamento individualizados, dada a sua propensão para piorar a qualidade de vida e o estado funcional do doente oncológico (Miller & Massie, 2010). É dos distúrbios psiquiátricos mais frequentes e afecta pessoas em todo o mundo, independentemente do sexo, idade ou raça (Carvalho, 2010).

A perturbação depressiva afeta o estado anímico do indivíduo e é caracterizada por humor depressivo ou anedonia, com alterações orgânicas e psíquicas globais associadas, durante um período mínimo de duas semanas, em que ocorrem pelo menos quatro dos seguintes sintomas: tristeza profunda; sentimento de desesperança; perda do prazer geral; perda ou aumento de apetite; distúrbios de sono; alterações psicomotoras; decréscimo de energia; sentimentos de inutilidade; capacidade de concentração diminuída; culpa; pensamentos suicidas recorrentes (Miller & Massie, 2010; Saúde, 1993). Muitos dos sintomas somáticos provocados pelo cancro e seus tratamentos sobrepõem-se aos critérios de diagnóstico para a perturbação depressiva. A depressão tem ainda uma forte associação com o funcionamento físico dos pacientes, o que confirma dados de investigações em que as queixas somáticas são sintomas típicos de depressão, independentemente da presença ou ausência da doença física. Para se diagnosticar a perturbação depressiva relacionada com o cancro, é necessário que os efeitos fisiológicos da doença causem um episódio de depressão clinicamente significativo no indivíduo (Miller & Massie, 2010).

A perturbação depressiva implica um prejuízo bem marcado no funcionamento diário do indivíduo e pode estar presente numa vasta variedade de condições médicas. No caso específico do cancro, a depressão é frequente, mas não é obrigatória. De acordo com Montazeri, indivíduos deprimidos apresentam maiores queixas a nível físico, maior prejuízo funcional, menor adesão aos tratamentos, diminuição dos comportamentos de autocuidado, pior qualidade de vida e pior prognóstico, com maiores índices de morbilidade e mortalidade do que indivíduos sem depressão diagnosticada (Montazeri, 2008; Panobianco et al., 2012).

Uma revisão de estudos realizada em 2004 concluiu que nenhum fator psicológico, incluindo a depressão, influencia de forma convincente o início ou progressão da doença oncológica; no entanto, a repressão emocional, o desamparo e a depressão crónica poderão ser fatores contribuintes (Garssen, 2004). As evidências para a associação entre

a depressão e a incidência da doença oncológica são mais fracas do que para a progressão da doença (Spiegel & Giese-Davis, 2003).

Os sintomas depressivos são frequentemente identificados em pacientes oncológicos, podendo ser consequência de uma doença que ameaça a vida, uma complicação da doença ou do seu tratamento – na maioria das vezes os sintomas são subestimados (Panobianco et al., 2012).

A depressão relacionada com o cancro não é muito diferente da depressão noutras condições médicas; contudo os tratamentos devem ser adequados para os doentes oncológicos.

Em doentes oncológicos, a perturbação depressiva é 14-24% mais elevada do que na população em geral (Pereira et al., 2012; Potash & Breitbart, 2002); Zabora e colaboradores documentaram que 29-43% de doentes oncológicos com catorze tipos diferentes de cancro apresentavam quadros clínicos ou subclínicos de depressão e cerca de 20-25% apresentavam perturbação depressiva. Os pacientes com depressão associada ao cancro apresentam maior risco de terem uma saúde mais pobre do que os pacientes que têm apenas a doença oncológica (Zabora, BrintzenhofeSzoc, Curbow, Hooker, & Piantadosi, 2001). Em doença oncológica avançada, a prevalência da depressão é de cerca de 26% dos indivíduos (Hotopf, Chidgey, Addington-Hall, & Ly, 2002; Massie, 2004).

A prevalência da depressão em doentes oncológicos é um assunto controverso e não consensual – alguns estudos demonstram que 58% dos doentes oncológicos têm sintomas depressivos e mais de 38% têm perturbação depressiva clinicamente significativa (Carvalho, 2010).

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de depressão em indivíduos oncológicos são apontados de forma consensual por vários estudos: idades mais jovens, baixo suporte social e doença avançada são os fatores mais referenciados (Miller & Massie, 2010).

Rodin e colaboradores examinaram a interação de fatores ligados à doença com os sintomas depressivos em doentes com cancro gastrointestinal e do pulmão em estado avançado. Constatou-se uma forte correlação entre o prejuízo da doença, nomeadamente a dor e a fadiga, o apoio social percebido, o estilo de vinculação inseguro, e ambos os sintomas: ansiedade/evitamento e depressão (Rodin et al., 2007).

No estudo realizado por Tsunoda e colaboradores, a prevalência da depressão em doentes com cancro colo-retal foi de 36,7%. Existiu ainda uma forte associação da depressão com o funcionamento social dos indivíduos, sendo que pacientes deprimidos consideram que a doença interfere com a sua vida familiar e atividades sociais. A depressão tem uma influência negativa no estabelecimento de relações interpessoais

adequadas, o que por sua vez, poderá intensificar o sentimento de solidão e de desamparo nos pacientes (Tsunoda et al., 2005).

Alguns tipos de tratamentos para a doença oncológica, nomeadamente o uso de corticosteroides, citocinas, tratamentos hormonais e agentes quimioterapêuticos têm demonstrado um contributo negativo na experiência de depressão (Miller & Massie, 2010).

Como a depressão se desenvolve em cerca de 25% dos doentes oncológicos, e arrasta consigo várias consequências negativas, a sua avaliação e gestão são aspetos importantes a ter em consideração nos cuidados prestados aos doentes oncológicos.

c. Associação entre sofrimento emocional e fadiga

Entender na natureza da associação entre o sofrimento emocional e a fadiga tem-se constituído um desafio ambicioso.

Numerosos estudos evidenciam uma correlação significativa entre a severidade da fadiga e o *distress* psicológico em pacientes com cancro (de Jong et al., 2002). Esta associação implica uma limitação funcional significativa do indivíduo, nomeadamente incapacidade laboral (Hofman et al., 2007); no entanto, esta associação foi verificada na população em geral e em pacientes com outras doenças crónicas (Cella, Lai, et al., 2002).

Alguns estudos indicam que uma grande maioria de pacientes oncológicos experimenta ansiedade e depressão desde o diagnóstico de cancro, independentemente do seu prognóstico, e estes sintomas podem perdurar durante toda a trajetória da pessoa na luta contra a doença (Chang et al., 2004; Prado, 2010). Para além disso, o *distress* emocional sentido pelos doentes poderá afetar a sua capacidade para realizarem atividades da sua vida diária, incluindo o autocuidado, o que poderá levar a um impacto negativo nos resultados dos tratamentos, reduzindo o tempo de sobrevivência dos doentes (Hofman et al., 2007; McDaniel, Musselman, Porter, Reed, & Nemeroff, 1995).

Na avaliação da prevalência e impacto emocional e psicológico da fadiga relacionada com o cancro, Curt e colaboradores concluíram que a fadiga tinha um efeito emocional profundo nos pacientes, com cerca de 90% dos doentes a relatarem perda do controlo emocional, 74% a apresentarem sentimentos de isolamento e desamparo e 72% com sentimentos de abatimento (Curt et al., 2000).

Broeckel e colaboradores também constataram uma associação entre a fadiga e as variáveis de *distress*, perturbação de humor e mecanismos de *coping* baseados na catastrofização (autoafirmações e pensamentos pessimistas em relação ao futuro) (Broeckel, Jacobsen, Horton, Balducci, & Lyman, 1998; de Jong et al., 2002).

Por exemplo, num estudo conduzido por Tchekmedyian e colaboradores em doentes com cancro do pulmão anémicos, verificou-se que 25% e 35% dos doentes oncológicos

reportavam elevados níveis de ansiedade e depressão, respetivamente. No entanto, melhorias nos níveis de fadiga correspondiam a reduções significativas nos níveis de ansiedade e depressão (Tchekmedyian et al., 2003). Num outro estudo, com doentes com doença avançada, a severidade da fadiga estava moderadamente correlacionada com a ansiedade ($r=0,41$) e com a depressão ($r=0,67$) (Stone, Richards, A'Hern, & Hardy, 2000; Tchekmedyian et al., 2003). Redeker e colaboradores também encontraram associações significativas da fadiga com a ansiedade e depressão ($r=0,43$ e $r=0,44$, respetivamente) em doentes oncológicos a receberem tratamentos de quimioterapia (Redeker, Lev, & Ruggiero, 2000; Tchekmedyian et al., 2003).

Uma revisão sistemática aos estudos que procuraram estudar mais sobre a associação entre a fadiga e a depressão/ansiedade concluiu que indubitavelmente o sofrimento emocional se encontra moderadamente associado à fadiga, com a depressão a exercer um peso maior do que ansiedade, na experiência de fadiga (Brown & Kroenke, 2009).

Foi encontrada uma associação entre ansiedade e fadiga em 33 dos 35 estudos realizados, sendo que o coeficiente de correlação variou entre 0,16 e 0,73, com uma média ponderada de 0,46 (Brown & Kroenke, 2009).

Quanto à depressão, a grande maioria dos estudos (exceto um) encontrou uma associação bastante forte entre a depressão e a fadiga. Os coeficientes de correlação variaram entre os 0,16 e os 0,84, sendo que a média encontrada foi de 0,56 (Brown & Kroenke, 2009).

Dentro dos fatores emocionais, a depressão é aquele que tem sido mais estudado na investigação. Segundo Massie, a depressão ocorre entre 1,5% a 57% dos doentes com cancro e pode afetar os mesmos em qualquer fase da doença (dos Santos et al., 2009; Massie, 2004).

A depressão parece estar associada com mudanças neuroendócrinas e imunológicas que aumentam o risco de fadiga durante e após os tratamentos, ou podem influenciar a fadiga através de processos cognitivos disfuncionais presentes na depressão, como a catastrofização (Bower, 2007).

Para além disso, existem alguns fatores que parecem predizer a experiência de depressão em doentes com vários tipos de cancro (mama, cólon, pulmão e próstata), um ano após o diagnóstico de doença. Estes fatores incluem um estadio avançado da doença, ser do género feminino, elevado número de comorbilidades e baixo nível de escolaridade (Brant et al., 2011; Stommel, Kurtz, Kurtz, Given, & Given, 2004).

Existe uma considerável variação no número de indivíduos deprimidos, em populações com cancro. Esta variação resulta de diferentes definições de depressão, diferentes instrumentos de avaliação e da heterogeneidade existente nas populações com cancro,

de acordo com o *timing* em que é feita a avaliação, a debilidade física dos pacientes e o tratamento a que são sujeitos (Miller & Massie, 2010).

A fadiga e a depressão são dois construtos independentes e heterogêneos, com dimensões físicas, cognitivas e emocionais, em que algumas se sobrepõem. Partilham características comuns, por exemplo, decréscimo de energia e de motivação, perturbações de sono, diminuição da capacidade de concentração, atenção e memória, o que facilmente pode gerar dúvidas ao profissional de saúde se se trata de fadiga ou de depressão. Os sintomas depressivos derivados da experiência de fadiga são tipicamente menos severos e os pacientes atribuem estes sintomas a consequências da fadiga (Breitbart & Alici, 2010). A perturbação depressiva, por sua vez, está mais relacionada com a falta de esperança, sentimentos de inutilidade e culpa, ideação suicida e história familiar de depressão (Berger et al., 2013; Breitbart & Alici, 2010). É importante notar que a depressão e a fadiga podem coexistir num mesmo paciente oncológico.

Ambos os construtos podem ser avaliados como um sintoma, um *cluster* de sintomas, ou uma síndrome clínica (Brown & Kroenke, 2009). A diferenciação entre a fadiga e a depressão tem implicações significativas a nível interventivo.

Enquanto que em alguns estudos, a fadiga esteve moderadamente correlacionada com a depressão (Loge, Abrahamsen, Ekeberg, & Kaasa, 2000) ou foi um preditor independente da depressão (Hopwood & Stephens, 2000), outros estudos concluem que a fadiga e a depressão são condições que não estão diretamente associadas e assumem diferentes padrões ao longo do tempo (Stasi et al., 2003; Visser & Smets, 1998). A relação de causa-efeito ainda não está determinada (Broeckel et al., 1998).

No entanto, a direção da investigação vai no sentido da depressão ter um efeito mais forte na ocorrência de fadiga do que o efeito da fadiga na depressão, isto significa que a depressão parece ser um fator de predisposição para o desenvolvimento da fadiga, entre outros diferentes mecanismos (Tchekmedyian et al., 2003). A depressão é por isso um dos fatores comportamentais, emocionais e cognitivos severos que perpetua a experiência de fadiga (dos Santos et al., 2009).

A fadiga e depressão têm sido documentadas como sintomas concorrentes em pacientes com cancro. Um estudo conduzido por Broeckel e colaboradores demonstrou uma associação entre a fadiga relacionada com o cancro, os níveis de depressão experienciados pelos pacientes e uma qualidade de sono deficitária, com períodos de sonolência diurna (Broeckel et al., 1998).

Sabe-se contudo que quer a fadiga quer a depressão podem causar limitações significativas na vida dos indivíduos, comprometem a sua adesão aos tratamentos, aumentam a incapacidade física, emocional e social dos mesmos e provocam-lhes bastante sofrimento assim como às respetivas famílias (dos Santos et al., 2009).

Hopwood e Stephens encontraram depressão em 33% dos 987 pacientes com cancro do pulmão e concluíram que a fadiga era um importante preditor da depressão no grupo de pacientes estudado (Hopwood & Stephens, 2000).

Loge e colaboradores fizeram um estudo com 457 pacientes com doença de Hodgkin, e verificaram que 26% dos pacientes acusavam fadiga durante 6 meses ou mais (definidos como “casos de fadiga”) e a fadiga correlacionou-se moderadamente com a depressão ($r=0,41$). Os casos de fadiga tinham níveis mais elevados de depressão do que não-casos (Loge et al., 2000).

Um estudo brasileiro, transversal e realizado com 154 doentes com cancro colo-retal, apresentou uma correlação positiva, moderada e estatisticamente significativa entre a fadiga e a depressão, sendo que dentro da amostra de doentes com depressão, 64% relataram fadiga intensa, e entre os doentes com fadiga intensa, 46,7% apresentaram depressão. Este estudo demonstrou uma correlação positiva entre a fadiga e a depressão, sob diferentes intensidades, que variou entre os 4,5% e os 12,3% (Mota et al., 2012).

A investigação tem-se centrado na neurobiologia da depressão em pacientes com cancro. Evidências experimentais sugerem que a depressão está associada com a ativação de alguns fenómenos imunológicos, resultando numa hipersecreção das citocinas pro-inflamatórias e na disfunção do eixo HPA. Também tem sido dada atenção aos fatores relacionados com os tratamentos, como os agentes quimioterapêuticos, que estão associados com a depressão ou com outros problemas do foro psiquiátrico (Leonard, 2000).

A ansiedade crónica provoca alterações fisiológicas profundas que em muito poderão contribuir para a experiência de fadiga. Entre vários mecanismos propostos, tem sido dado especial ênfase à desregulação do eixo HPA, o que provoca um aumento dos níveis de fadiga. Eventos de stress evocam uma contínua ativação do sistema HPA. Os efeitos do cancro e dos tratamentos no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal podem também contribuir para a experiência de fadiga. Baixos níveis de gonadotrofinas estão também associados com estados nutricionais mais pobres; por outro lado, a administração de progesterona poderá aumentar o apetite, enquanto que o uso de esteróides anabolizantes pode diminuir a perda de peso em pacientes com cancro (Stasi et al., 2003).

Foram encontrados poucos estudos que analisaram a associação e comorbilidades entre a fadiga e o *distress* em doentes com cancro colo-retal, sendo que o foco esteve mais direccionado para associação entre *distress* e a qualidade de vida (dos Santos et al., 2009). Um estudo realizado por Pereira e colaboradores, em doentes portugueses com cancro colo-retal, concluiu que a ansiedade e a depressão são os principais preditores da

qualidade de vida dos pacientes (Pereira et al., 2012). Outro estudo revelou que a depressão tem um forte impacto no decréscimo da qualidade de vida em pacientes com cancro colo-retal, daí a necessidade desta ser diagnosticada o quanto antes para poder ser tratada (Gray et al., 2011). O estudo de Tsunoda e colaboradores confirma esta associação entre *distress* e qualidade de vida global dos doentes com cancro colo-retal, sendo que a depressão tem um impacto mais forte na qualidade de vida dos doentes do que a ansiedade (Tsunoda et al., 2005).

Várias questões continuam a ser levantadas: - será que um doente oncológico desenvolve sintomatologia ansiosa ou depressiva, fruto da fadiga que experiencia ou acontecerá o contrário?; ou ainda, - será que existe uma relação bidirecional entre os sintomas?; serão fatores externos que provocam os níveis de fadiga, depressão e ansiedade, independentemente?; será que a associação entre a fadiga e o sofrimento emocional difere consoante o tipo e estadiamento do cancro, o tipo de tratamento ou ainda de acordo com as diferenças individuais entre sujeitos? (Brown & Kroenke, 2009). Deste modo, uma compreensão mais aprofundada dos fenómenos que predizem a experiência de fadiga, nomeadamente o sofrimento emocional, possibilita o delineamento de estratégias de intervenção no tratamento holístico do doente oncológico (Strong et al., 2008).

4. MODALIDADES DE INTERVENÇÃO NA FADIGA

Sendo a fadiga uma componente tão importante na qualidade de vida do doente com cancro, é necessário determinar como melhor assistir os doentes com níveis elevados de fadiga. O controlo da fadiga tem sido um objetivo intensamente almejado em oncologia e cuidados paliativos.

Dada a natureza multifatorial da fadiga, o seu tratamento efetivo passará por uma abordagem interdisciplinar (Berger et al., 2013).

Um dos problemas que é desde logo apresentado tem a ver com a falha na comunicação entre o paciente e o profissional de saúde sobre a fadiga, em que a natureza dos problemas do paciente não é falada abertamente entre os dois. Um estudo levado a cabo por Stone e colaboradores constatou que 52% dos pacientes entrevistados nunca tinham relatado os sintomas de fadiga ao seu oncologista (Stone, Richardson, et al., 2000).

As equipas interdisciplinares são fundamentais de forma a poder ser dada uma resposta ao doente que vá ao encontro das suas necessidades, com o foco principal na fadiga sentida pelo doente decorrente da sua doença (FRC). Estas equipas poderão ser constituídas por médicos, enfermeiros, psicólogos e/ou assistentes sociais,

fisioterapeutas e nutricionistas, com formação específica na gestão de fadiga (Breitbart & Alici, 2010).

Existe suporte empírico para uma variedade de intervenções, dirigidas não apenas à fadiga, como também à dor e depressão, comumente associadas à experiência de cancro. É fundamental que os clínicos façam avaliações periódicas aos doentes com instrumentos de fácil e breve aplicação e conversem com eles no sentido de perceberem quais os sintomas mais frequentes, ao longo da doença e respetivos tratamentos. Impedimentos a uma gestão adequada desta sintomatologia poderão surgir de diferentes formas e as interações entre os cuidadores, doentes e profissionais de saúde assumem também um papel importante, assim como o sistema de saúde. A eficácia comprometida de alguns tratamentos, falta de conhecimento suficiente no que diz respeito às estratégias efetivas para o tratamento, relutância do paciente em partilhar o que sente com os familiares ou profissionais de saúde, crenças erradas de que os sintomas são simplesmente uma parte da experiência do cancro e que devem ser tolerados, cobertura inadequada e falta de reembolso de alguns tratamentos, assim como, baixa adesão aos mesmos são alguns dos numerosos fatores capazes de interferir e influenciar a experiência de fadiga (Patrick et al., 2003). Torna-se, pois, primordial rever periodicamente este tipo de barreiras, para minimizar o seu impacto, maximizando a conveniência, os benefícios e o sentido de compromisso do doente.

É muito importante conhecer o tipo de contributo que os fatores associados à experiência de fadiga dão para a ocorrência, frequência e intensidade da mesma. Se algum dos fatores está presente, é necessário ser bem identificado e tratado (se modificável), com a envolvência dos profissionais de saúde implicados e a fadiga deverá ser reavaliada regularmente; se nenhum dos fatores está presente, poderá ser útil o recurso a algumas estratégias psicoeducativas na gestão da fadiga, assim como intervenções farmacológicas e não farmacológicas abaixo apresentadas.

É de notar também que os sintomas, sozinhos ou combinados, devem ser percebidos e geridos diferentemente conforme se trate de crianças, adolescentes, adultos mais velhos (faixa etária), tendo ainda em atenção o nível de escolaridade e condições socioeconómicas dos doentes, bem como a cultura e grupo étnico a que pertencem (Patrick et al., 2003).

A escassez de informação no que respeita à concetualização e avaliação da fadiga assim como a intervenções eficazes dirigidas à fadiga, levou o NCCN a desenhar linhas orientadoras para a avaliação diagnóstica da fadiga e para o tratamento de pacientes com FRC. Estabeleceu-se um valor de corte igual a 4, numa escala numérica de 0 a 10 (NRS – Numeric Rating Scale), acima do qual são necessárias intervenções específicas para a redução dos níveis de fadiga ou uma avaliação diagnóstica mais aprofundada do

cluster de sintomas que constitui a fadiga. É muito importante ter em atenção a história clínica relatada pelo paciente e exames clínicos, de forma a estabelecer quais os aspetos fisiológicos e psicológicos que estão a contribuir para a experiência de fadiga em determinado indivíduo (Berger et al., 2013).

a. Intervenções farmacológicas

Alguns estudos examinaram a eficácia e tolerância de diferentes tipos de fármacos no tratamento da fadiga relacionada com o cancro. Os psicoestimulantes, por exemplo, aumentam o estado de alerta e os níveis motivacionais do doente, reduzindo os seus níveis de fadiga (é importante despistar outras causas de fadiga); os antidepressivos justificam-se pela estreita associação constatada entre a fadiga e a depressão – no entanto, há estudos que defendem que os antidepressivos não são recomendados para a redução da fadiga (Berger et al., 2013); os corticosteroides são usados especialmente nos pacientes que estão em cuidados paliativos; o acetato magesrol melhora o apetite em doentes com caquexia relacionada com a doença; o uso da l-carnitina, uma vez que os doentes em fase avançada da doença estão em risco de terem défice de carnitina e a suplementação a este nível parece ser eficaz na gestão da fadiga (William & Yesne, 2010).

Numa meta-análise realizada em 2008, Minton e colaboradores concluíram que, para o tratamento da anemia, a administração de agentes eritropoéticos (hormonas que estimulam a produção e maturação de glóbulos vermelhos) diminuiu os níveis de fadiga dos pacientes (Minton, Richardson, Sharpe, Hotopf, & Stone, 2008). Por exemplo, a terapia com darbepoetina alfa ajuda a reduzir ou a reverter os níveis de fadiga sentidos por doentes anémicos (Tchekmedyan et al., 2003). No que concerne ao sono, existe uma vasta variedade de opções farmacológicas, mas pouca evidência do seu uso em pacientes com cancro e dos seus efeitos secundários adversos (Berger et al., 2013). O uso de fatores de crescimento hematopoiéticos (como a eritropoietina) e metilfenidato (psicoestimulante) tem demonstrado ser uma estratégia de intervenção efetiva em pacientes oncológicos anémicos submetidos a tratamentos de quimioterapia (Stone & Minton, 2008). O melhor benefício é observado em valores de anemia que se situam entre as 8 g/dl e as 10 g/dl (Stone & Minton, 2008). É importante ter em consideração os efeitos secundários das diferentes medicações, limitando o uso diário das mesmas, especialmente nos casos de doentes com cancro avançado, que apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de sintomatologia.

b. Intervenções não farmacológicas

A par das intervenções farmacológicas, as abordagens não farmacológicas também têm sido recomendadas pelo NCCN para o tratamento da fadiga relacionada com o cancro. Aliás, na maioria das vezes, é útil usar uma combinação destes dois tipos de intervenção. As intervenções psicoterapêuticas, entre as quais, orientações psicoeducativas sobre a fadiga, grupos de suporte, terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento individual, treino para gestão do stress têm sido muito bem suportadas pela investigação e podem ser aplicadas individualmente ou em contexto de grupo (Buffart et al., 2013).

Existem procedimentos standardizados no tratamento da fadiga em doentes que estão a fazer tratamentos, sugeridos pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para a prática clínica (Berger et al., 2013).

De acordo com as orientações do NCCN, é muito importante que, desde logo o doente seja informado da elevada possibilidade da fadiga ocorrer como consequência dos tratamentos e não necessariamente como um indicador de que o tratamento não está a funcionar ou a doença está a progredir.

Informação adequada e sistematizada no que diz respeito à fadiga, assim como às estratégias de autocuidado que o paciente pode desenvolver no sentido de a controlar, deverão ser implementadas desde o início dos tratamentos de quimioterapia, monitorizadas numa avaliação contínua e acompanhamento individualizado do paciente ao longo dos seus tratamentos (Spichiger et al., 2012). Poderá ser útil um registo diário e semanal que lhe permita saber com mais precisão os períodos do dia em que necessita de despendar maiores níveis de energia (Berger et al., 2013).

O paciente deve ainda ser informado da importância de ter um papel ativo e alertar os profissionais de saúde dos “sinais vermelhos” de fadiga, *distress* ou outros sintomas significativos; deste modo, chama a atenção para a necessidade de uma avaliação, suporte e intervenções mais atempadas e eficazes (NCCN, 2007; Vitek et al., 2007).

Uma estratégia que parece resultar muito bem no alívio da fadiga é a conservação de energia, onde é feita uma gestão bastante controlada das fontes de energia do paciente para evitar a sua depleção. Esta gestão implica que o paciente faça uma gestão de prioridades na realização das tarefas diárias e possa delegar ou adiar a realização daquelas atividades que são menos essenciais, em função do seu bem-estar.

Alguns pacientes, em estudos descritivos, relataram que atividades distrativas, como jogos, música, leitura, socialização, também são muito úteis no decréscimo da fadiga, embora o mecanismo subjacente a esta associação ainda seja desconhecido. Ainda que as sestas possam ser úteis no restabelecimento dos níveis de energia, é aconselhável

que a duração das mesmas seja inferior a uma hora, para evitar as perturbações de sono à noite.

Foi demonstrado um efeito benéfico das estratégias psicoeducativas, com base nas mudanças comportamentais, em indivíduos sujeitos aos tratamentos de quimioterapia. Foram encontradas melhorias importantes no decréscimo da fadiga e no funcionamento físico dos indivíduos até um mês após completarem os ciclos de quimioterapia; no entanto, passados nove meses, os pacientes foram de novo avaliados e enquanto o efeito no funcionamento físico persistiu, com a fadiga o resultado já não se manteve o mesmo, ou seja, não houve redução dos níveis de fadiga relativamente aos momentos anteriores de avaliação (Armes, Chalder, Addington-Hall, Richardson, & Hotopf, 2007; Stone & Minton, 2008).

Em pacientes oncológicos, os efeitos adversos dos tratamentos resultam no decréscimo da atividade física. Existem vários fatores que contribuem para diminuir o desempenho global dos indivíduos. No entanto, a fadiga é dos maiores preditores. Mustian e colaboradores concluíram que a fadiga relacionada com o cancro interferia com a realização de atividades diárias na maioria dos pacientes com cancro. A interferência foi moderada e foi maior nas mulheres, não brancas e com doença metastática (Berger et al., 2013; Mustian, Palesh, & Heckler).

Meta-análises prévias demonstraram que o exercício físico pode reduzir a fadiga (Buffart et al., 2013), mesmo durante e após os tratamentos de quimioterapia (Berger et al., 2013; Puetz & Herring, 2012). Outro estudo levado a cabo com sobreviventes do cancro colorretal demonstrou uma forte associação entre a atividade física e a qualidade de vida dos indivíduos, que por sua vez, estava também associada a baixos níveis de fadiga, dor e insónia. Isto significa que comportamentos de saúde adequados, como a atividade física, se traduzem em níveis mais elevados de qualidade de vida (Grimmett, Bridgewater, Steptoe, & Wardle, 2011). No entanto, as várias investigações que se dedicam a esta temática têm sido inconclusivas, pois existem dados contraditórios do papel do exercício físico na experiência de fadiga. Um artigo de revisão demonstrou, por exemplo, que o exercício físico melhora o desempenho cardiorrespiratório dos indivíduos mas não estão associadas melhorias na experiência de fadiga, em doentes com diferentes tipos de tumor (Markes, Brockow, & Resch, 2006).

No entanto, grande parte da literatura sugere o exercício físico como uma estratégia viável e benéfica na redução da fadiga e promoção da qualidade de vida no doente oncológico (Berger et al., 2013). Existe evidência científica de que os programas de exercício físico, de baixa a moderada intensidade, podem reduzir substancialmente o nível de fadiga e melhorar o desempenho global do paciente oncológico (Lucía et al.,

2003). No entanto, ainda não está clara a dose ideal de exercício físico recomendada, assim como o tipo e frequência do mesmo.

É razoável encorajar os pacientes a realizarem exercício físico num nível moderado. De acordo com Lucía e colaboradores, quando a atividade física é recomendada para pacientes com cancro, o clínico fornece pouca informação sobre o tipo de exercício físico adequado e personaliza pouco as prescrições dadas, em termos de frequência e intensidade do exercício, aspetos que são de grande relevância para a qualidade de vida do paciente (Lucía et al., 2003).

Deste modo, intervenções para incentivo ao exercício físico deverão ser dadas com muita precaução sobretudo em pacientes em determinadas condições (metástases ósseas, baixos níveis de plaquetas, anemia, febre ou outra infeção ativa, limitações secundárias às metástases). O programa do exercício deve ser individualizado, baseado na idade, género, tipo de cancro e nível de atividade física do doente. Este deve começar com um nível baixo de intensidade e duração e progredir gradualmente, mediante as mudanças nas condições físicas do paciente.

Alguns estudos observacionais e intervencionais têm sugerido que os pacientes que fazem uma média de 3 a 5 horas de atividade física moderada por semana, podem experienciar melhores sensações físicas e subjetivas e sentem menos os efeitos secundários dos tratamentos, entre os quais a fadiga (Berger et al., 2013; Schwartz, Mori, Gao, Nail, & King, 2001).

Contudo, é necessário ter algumas reservas quanto à sugestão de atividade física ao doente oncológico, pois ainda não está totalmente comprovada a eficácia do exercício físico em todos os tipos de cancro, em pessoas com uma idade mais avançada ou com outras condições médicas associadas.

Existem ainda evidências no tratamento da fadiga relacionada com o cancro que defendem as intervenções baseadas na gestão da dieta e na terapia para restabelecer a atenção e o sono (instruções objetivas para melhorar a qualidade do sono). Como referido anteriormente, muitos doentes com cancro sofrem alterações no seu estado nutricional. Uma vez que o cancro e o tratamento interferem com a ingestão alimentar do paciente, uma consulta com um nutricionista poderá ser muito útil para que o doente possa lidar melhor com as consequências da sua anorexia, diarreia, náusea e vómitos. Hidratação adequada e balanço dos eletrólitos são também essenciais na prevenção e tratamento da fadiga (Berger et al., 2013). No que diz respeito ao sono, as intervenções passam por restrição de sono (evitar sestas longas durante a tarde, por exemplo), higiene de sono (evitar a cafeína a partir da tarde, por exemplo) e controlo dos estímulos (ir para a cama aproximadamente à mesma hora, todos os dias) (Berger et al., 2013; Brown, 2002).

Vários outros estudos comprovam que as terapias cognitivo-comportamentais e o suporte emocional são boas ferramentas na gestão da fadiga. Estas poderão ser úteis, quer na diminuição da dor e do sofrimento sentidos pelo doente, quer como meios para o mesmo receber apoio e encorajamento por parte dos profissionais (Berger et al., 2013). Os pacientes devem ainda ser aconselhados sobre a melhor forma de lidarem com a doença, com os tratamentos, bem como com a ansiedade e depressão, tão frequentemente associadas à fadiga durante os tratamentos. É possível, com intervenções teoricamente bem fundamentadas, combater crenças disfuncionais, melhorar a confiança e reduzir os pensamentos negativos e catastrofistas das pessoas acerca das consequências da doença e respetivos tratamentos (Johnston et al., 2007). O relaxamento muscular progressivo, técnicas imagéticas e terapias baseadas no *mindfulness*, ao procurarem estimular o relaxamento no paciente, estão a diminuir o seu nível de stress e a evitarem a ativação do eixo HPA (Berger et al., 2013).

Várias meta-análises procuraram avaliar o impacto das intervenções psicoterapêuticas nos níveis de fadiga experienciados pelos doentes oncológicos.

Uma revisão realizada por Jacobsen e colaboradores identificou dezoito estudos (até ao ano de 2005), com grupos heterogêneos de indivíduos sujeitos à terapia cognitivo-comportamental, à terapia de suporte emocional e às estratégias psicoeducativas, em contexto individual e de grupo. Uma grande parte dos estudos era sobretudo com doentes com cancro da mama e sem doença metastática. Constatou-se que as intervenções psicológicas tinham um efeito positivo, quando comparado com os grupos de controlo (Jacobsen, Donovan, Vadaparampil, & Small, 2007).

Numa revisão a quarenta e um estudos com doentes oncológicos, Kangas e colaboradores relataram um efeito significativo das intervenções psicoterapêuticas na redução de fadiga (Berger et al., 2013; Kangas, Bovbjerg, & Montgomery, 2008); Goedendorp e colegas constaram que dos vinte e sete estudos incluídos na sua análise, sete tinham provado uma redução da fadiga com o recuso à psicoterapia – 80% das intervenções dirigidas especificamente à fadiga eram efetivas na diminuição dos níveis do sintoma enquanto que apenas 14% das intervenções não específicas tiveram o mesmo efeito (Goedendorp, Gielissen, Verhagen, & Bleijenbergh, 2009); Duijts e colaboradores, na meta-análise que efetuaram com doentes com cancro da mama, concluíram que as técnicas cognitivo-comportamentais, técnicas de relaxamento, aconselhamento, suporte social, hipnose e biofeedback eram estratégias benéficas na melhoria dos níveis de fadiga experienciados pelos doentes, durante e após os tratamentos (Duijts, Faber, Oldenburg, van Beurden, & Aaronson, 2011); Gielissen e colegas demonstraram o mesmo efeito positivo da terapia cognitivo-comportamental na fadiga, em doentes com a mesma patologia, fatigados e livres de doença. O grupo sujeito à intervenção cognitivo-

comportamental teve uma redução significativa dos níveis de fadiga em seis meses, quando comparado com o grupo de controlo (não sujeito à intervenção) (Gielissen, Verhagen, Witjes, & Bleijenberg, 2006; Stone & Minton, 2008); os resultados a longo prazo demonstraram efeitos positivos da psicoterapia, com redução contínua dos níveis de fadiga nos dois anos após a avaliação inicial (Gielissen, Verhagen, & Bleijenberg, 2007). No entanto, Ream e colaboradores, através da implementação de uma intervenção psicoeducativa durante os tratamentos de quimioterapia, verificaram uma redução do nível de *distress* sentido pelos doentes e uma consequente melhoria no estado de humor dos indivíduos, sem haver contudo efeitos significativos na fadiga (Ream, Richardson, & Alexander-Dann, 2006; Stone & Minton, 2008).

De um modo geral, é possível afirmar que as técnicas cognitivo-comportamentais usadas em psicoterapia, a par das estratégias psicoeducativas, têm eficácia comprovada na redução dos níveis de fadiga, quer através do seu impacto direto (na própria fadiga) quer indireto (agindo sobre os fatores que estão intrinsecamente associados à fadiga). Existem inclusive muitos estudos publicados que concluem que as intervenções cognitivo-comportamentais planeadas para otimizar a qualidade de sono, acabam por ter efeito positivo na melhoria dos níveis de fadiga (Davidson, Waisberg, Brundage, & MacLean, 2001; Savard, Simard, Ivers, & Morin, 2005).

As intervenções comportamentais e centradas no corpo-mente têm-se revelado consideravelmente promissoras no tratamento da fadiga e de outros sintomas relacionados com o cancro, e já se avançam evidências para o seu impacto na função imunológica. De acordo com Bower, estes tratamentos constituem-se como sendo mais prazerosos para o paciente do que os farmacológicos e constituem uma via importante para investigações futuras (Bower, 2007).

Os grupos de suporte e apoio na expressão emocional, quer presenciais, quer à distância (*online*), o aconselhamento e os diários escritos poderão servir para uma tomada de consciência da situação pela qual os doentes oncológicos estão a passar, assim como proporcionar momentos de partilha e expressão emocional dos pacientes – no entanto, as evidências na eficácia deste tipo de intervenção não são tão robustas como as anteriores (Berger et al., 2013).

Estudos-piloto demonstraram ainda que a psicoterapia, combinada com terapias complementares como a massagem, o ioga e a acupuntura, têm trazido bons benefícios na redução da fadiga nos pacientes oncológicos (Berger et al., 2013).

As equipas devem ser constituídas por profissionais de saúde que compreendam as necessidades específicas dos pacientes e trabalhem com cada um, as estratégias relacionadas com a sua área de intervenção clínica (dos Santos et al., 2009).

Segundo Hwang e colaboradores, a eficácia comprovada das intervenções dirigidas à fadiga em pacientes com cancro avançado ainda não está concretizada, por várias razões. Os doentes oncológicos apresentam uma multiplicidade de sintomas e a fadiga é um resultado comum da interação de vários dos sintomas - uma intervenção destinada exclusivamente a apenas e só um sintoma pode não ser efetiva. Para além disso, a maioria das intervenções destinadas aos sintomas tem um nível de eficácia bastante modesto e raramente conseguem ter o impacto desejado a nível da fadiga. Por outro lado, se existe uma patofisiologia subjacente à fadiga e à progressão de doença apresentada pelos indivíduos, a intervenção com base nos sintomas, também se torna inadequada. Finalmente, sintomas diversos podem causar a fadiga através de diferentes mecanismos, ou seja, a fadiga que resulta da dispneia poderá ser diferente da fadiga provocada pela dor, e deste modo as intervenções devem também modular-se ao “tipo de fadiga” que está a tratar (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003).

A fadiga é uma experiência endémica em pacientes com cancro. A maioria dos profissionais em oncologia está bastante familiarizada com os pacientes que se sentem completamente absorvidos e incapacitados pela fadiga (Mendoza et al., 1999).

O desafio passa por desenvolver intervenções capazes de combater os níveis de fadiga e de diminuir o impacto dos sintomas associados à mesma, procurando que a restrição das atividades do doente oncológico seja a menor possível. O objetivo é capacitar as pessoas a voltarem a uma participação ativa na sociedade, assim que possível (Gray et al., 2011).

Parte II – ESTUDO EMPÍRICO

1. METODOLOGIA DO ESTUDO

Para a realização da presente investigação, foi essencial definir uma série de metodologias e procedimentos sistematizados, que serão apresentados de seguida.

O primeiro passo foi submeter o estudo a aprovação pela Comissão de Ética do Instituto Português de Oncologia (IPO) (Anexo I). Foram ainda solicitados parecer e autorização para realização do mesmo à Direção do IPO, à Direção do Serviço do Hospital de Dia e à Direção do Serviço de Psico-Oncologia.

a. Tipo de estudo

O estudo realizado foi um estudo de cariz observacional, com desenho transversal. Um estudo transversal avalia a frequência de um acontecimento ou de um problema numa população, num dado momento (Fortin, 2009).

Realizou-se um estudo com doentes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia paliativa, num momento de avaliação específico, de forma a descrever a associação dos níveis de fadiga (a variável principal) com as outras variáveis em estudo, dando especial destaque ao *distress* emocional.

O estudo pretendeu responder às seguintes questões de investigação:

- Quais os níveis de fadiga apresentados pelos doentes em estudo?
- Será que a idade, o género, o estado civil e a escolaridade estão associados à fadiga nos doentes em estudo?
- Será que a localização primária do cancro, os valores de hemoglobina no momento da avaliação, a presença de anemia, o número total de tratamentos bem como o esquema de quimioterapia atual estão associados à fadiga nos doentes em estudo?
- Será que o nível de funcionalidade, a presença de dor e a perturbação do sono estão associados à fadiga nos doentes em estudo?
- Será que o sofrimento emocional, a toma de ansiolíticos ou antidepressivos e a qualidade do apoio familiar percebida pelos doentes estão associados à fadiga nos doentes em estudo?

b. População e amostra

Atendendo às questões de investigação anteriormente levantadas, definiu-se como população-alvo do presente estudo, os doentes com cancro colo-retal a realizarem tratamentos de quimioterapia paliativa no Hospital de Dia, do Instituto Português de

Oncologia do Porto, FG, EPE. Este instituto foi o escolhido por ser o local “por excelência” que recebe maior quantidade de doentes oncológicos da região norte. O Hospital de Dia é um serviço especializado em tratamento ambulatorio, integrado no Departamento de Medicina e destina-se fundamentalmente à administração de terapêutica médica antineoplásica. Recorre a várias terapêuticas de suporte, entre as quais, a hormonoterapia, anticorpos monoclonais e quimioterapia.

Dada a impossibilidade de abordar toda a população e conhecer as características de todos os seus elementos, delimitou-se uma amostra de indivíduos em estudo. O método de amostragem selecionado para constituir a amostra foi o não probabilístico por conveniência. A amostragem por conveniência é aquela que é escolhida “a juízo do investigador”, atendendo a critérios de inclusão definidos previamente. Pretende-se, contudo, uma amostra livre de enviesamentos e representativa da população (Pardal & Correia, 1995).

Os critérios de inclusão no estudo compreenderam as seguintes condições: idade igual ou superior a 18 anos; capacidade de comunicação, nomeadamente, saberem falar, ler e escrever em português; sem diagnóstico prévio de estados mentais orgânicos. Deste modo, a amostra do estudo foi constituída por 123 doentes oncológicos que correspondiam aos critérios de inclusão definidos anteriormente e aceitaram colaborar no estudo. A recolha de dados foi realizada entre o dia 15 de maio e o dia 12 de julho de 2013, de segunda a sexta- feira, entre as 10h e as 18h.

Todos os doentes envolvidos deram o seu consentimento informado para participação no estudo, após conhecimento dos objetivos e metodologias inerentes ao mesmo, bem como informação de que a sua participação era estritamente voluntária e as respostas seriam confidenciais (Anexo II).

c. Hipóteses e variáveis

As hipóteses são enunciados que preveem a associação entre duas ou mais variáveis, sendo deduzidas pelo investigador, ao longo da sua pesquisa bibliográfica. São caracterizadas por apresentarem uma força explicativa provisória, que necessita de ser confirmada através de evidência empírica (Fortin, 2009).

Para explicar os fenómenos associados que poderão estar a contribuir para a experiência de fadiga, bem como responder às questões de investigação anteriormente levantadas, formularam-se as seguintes hipóteses:

- Hipótese 1: Existe associação estatisticamente significativa entre os níveis de funcionalidade apresentados pelos doentes e a experiência de fadiga.
- Hipótese 2: Existe associação estatisticamente significativa entre os níveis de hemoglobina apresentados pelos doentes e a experiência de fadiga.

- Hipótese 3: Existe associação estatisticamente significativa entre a presença de anemia nos doentes oncológicos e a experiência de fadiga.
- Hipótese 4: Existe associação estatisticamente significativa entre o número e o tipo de tratamentos de quimioterapia a que os doentes foram sujeitos e os níveis de fadiga experienciados.
- Hipótese 5: Existe associação estatisticamente significativa entre a dor percebida pelos doentes e os níveis de fadiga experienciados.
- Hipótese 6: Existe associação estatisticamente significativa entre os distúrbios de sono e os níveis de fadiga experienciados pelos doentes.
- Hipótese 7: Existe associação estatisticamente significativa entre o sofrimento emocional vivido pelos doentes oncológicos e os níveis de fadiga experienciados.

Ao formular as hipóteses, o investigador está, no fundo, a identificar variáveis e a definir as suas associações. As variáveis assumem as características mensuráveis de uma determinada situação ou fenómeno. Em função do papel que uma variável tem numa investigação, pode ser designada, em primeira instância, como variável dependente ou como variável independente. Em estudos correlacionais, como o que aqui se apresenta, as variáveis independentes são consideradas variáveis atributivas, pois não foram manipuladas no estudo, derivaram antes de características naturais dos sujeitos, como o género, a idade, os níveis de hemoglobina. As variáveis dependentes, por sua vez, são as características que aparecem ou mudam, quando o investigador aplica a variável independente. Quando se assume o estatuto desta variável mais no sentido de uma correlação do que enquanto efeito da variável independente, é chamada de variável critério (Almeida & Freire, 2000).

Para o presente estudo, estipulou-se como variáveis:

- Variável critério: níveis de fadiga;
- Variáveis atributivas: variáveis sociodemográficas, clínicas e psicossociais.

Em seguida, são apresentadas três tabelas (Tabelas 2, 3 e 4), onde é feita uma sistematização das variáveis, no sentido de melhor as operacionalizar, enunciando os procedimentos necessários para a sua medição.

Tabela 2. Variáveis sociodemográficas

Variáveis sociodemográficas	Definição concetual	Definição operacional
Idade	Número de anos completos	Variável escalar
Género	Identificação individual em relação ao género	Variável dicotómica: 1 – Masculino; 2 – Feminino.

Variáveis sociodemográficas	Definição concetual	Definição operacional
Estado civil	Situação de um indivíduo em relação ao casamento ou situação conjugal	Variável categórica: 1 – Solteiro; 2 – Casado; 3 – Divorciado; 4 – Viúvo; 5 – União de facto.
Escolaridade	Situação de um indivíduo em relação ao ciclo de escolaridade frequentado	Variável categórica: 1 – Frequência do 1.º ciclo; 2 – Frequência do 2.º/3.º ciclo; 3 – Frequência do ensino secundário; 4 – Ensino superior.
Distrito de residência	Distrito de residência atual de um indivíduo	Variável categórica: 1 – Porto; 2 – Viana do Castelo; 3 – Aveiro; 4 – Guarda; 5 – Bragança; 6 – Braga; 7 – Vila Real; 8 – Viseu.

Tabela 3. Variáveis clínicas

Variáveis clínicas	Definição concetual	Definição operacional
Localização primária do cancro	Classificação do cancro de acordo com o órgão de origem	Variável dicotómica: 1 – Cólon; 2 – Reto;
Esquema de tratamento	Classificação do tipo de tratamento de quimioterapia que o indivíduo está a fazer	Variável categórica: 1 – FOLFIRI; 2 – FOLFIRI com ANTICORPO; 3 – FOLFOX; 4 – FOLFOX com ANTICROPO; 3 – IRINOTECANO; 4 – OUTROS.
Número de tratamentos	Número total de tratamentos de quimioterapia realizados pelo indivíduo	Variável escalar
Níveis de hemoglobina / anemia	Níveis de hemoglobina no sangue no momento do tratamento / presença de anemia	Variável escalar / variável dicotómica: 1 – Com anemia; 2 – Sem anemia.

Variáveis clínicas	Definição concetual	Definição operacional
Nível de funcionalidade	Estado global do doente nas atividades quotidianas, segundo a ECOG	Variável ordinal: 0 – Completamente ativo; 1 – Restrição de atividades pesadas; 2 – Apenas os autocuidados; 3 – Maior tempo na cama; 4 – Tempo todo na cama.
Intensidade da dor / Níveis de dor	Dor percebida pelo doente no momento da avaliação, segundo a NRS	Variável escalar / variável ordinal: 1 – Sem dor; 2 – Dor ligeira; 3 – Dor moderada; 4 – Dor intensa ou severa.
Sono	Qualidade do sono avaliada pelo doente, através do PSQI	Variável dicotómica: 1 – Boa qualidade de sono; 2 – Má qualidade de sono.

Tabela 4. Variáveis psicossociais

Variáveis psicossociais	Definição concetual	Definição operacional
Ansiedade	Ansiedade percebida pelo doente, através da HADS	Variável ordinal: 1 – Não caso; 2 – Possível caso; 3 – Caso definitivo.
Depressão	Depressão percebida pelo doente, através da HADS	Variável ordinal: 1 – Não caso; 2 – Possível caso; 3 – Caso definitivo.
Sofrimento emocional	<i>Distress</i> percebido pelo doente (ansiedade / depressão), através da HADS	Variável ordinal: 1 – Sem sofrimento emocional; 2 – Possível sofrimento; 3 – Com sofrimento emocional.
Toma de ansiolíticos / antidepressivos	Toma de medicação para controlo de sintomatologia ansiosa / depressiva	Variável dicotómica: 1 – Sim; 2 – Não.
Apoio familiar	Qualidade do suporte dado pela família percebido pelo indivíduo	Variável dicotómica: 1 – Bom suporte; 2 – Mau suporte.
Fadiga	Níveis de fadiga sentidos pelo doente, através da FACIT – Fatigue Scale	Variável escalar: Pontuação mínima=0 (nível máximo de fadiga) Pontuação máxima=52 (nível mínimo de fadiga)

d. Instrumentos de colheita de dados

Foi realizada uma extensa pesquisa sobre quais os instrumentos mais adequados a serem aplicados na população-alvo. Os instrumentos multidimensionais, para além de

complexos, a sua aplicação não é viável no contexto oncológico, e muito menos no paliativo. Existem evidências de estudos que utilizaram escalas breves de avaliação dos sintomas, como a dor, depressão e fadiga e que recomendam o seu uso na prática clínica (Patrick et al., 2003).

i. Fadiga

Para avaliação da fadiga, o instrumento selecionado foi o FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) – Fatigue Scale, um questionário de autorrelato com 13 itens, que procura avaliar o impacto físico da fadiga nas atividades diárias do indivíduo – Anexo III. Este questionário foi desenvolvido em 1994/95, enquadrado numa bateria de instrumentos (FACIT) que procuraram avaliar de forma compreensiva a qualidade de vida relacionada com a saúde, em indivíduos com doenças oncológicas ou outras doenças crónicas, tratando a fadiga como um conceito multidimensional (Yellen et al., 1997). O FACT – F (Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue) foi especificamente desenvolvido para responder à necessidade de uma avaliação precisa da fadiga associada à anemia em pacientes com cancro, sendo mais tarde aplicado a diferentes grupos de indivíduos com diferentes patologias. A subescala da fadiga é apenas uma parte integrante do instrumento mais longo (FACT – F), constituído por 41 itens. Este inclui 28 itens da escala geral FACT – G (Functional Assessment of Cancer Therapy – Geral) que compreendem quatro dimensões importantes da qualidade de vida: física (somática), social e familiar, emocional, funcional e 13 itens que avaliam a fadiga (dimensão física) e o seu impacto (FACIT – Fatigue Scale) (Yellen et al., 1997). A subescala da fadiga (FACIT – Fatigue) pode ser utilizada em doentes oncológicos com anemia e sem anemia, sobreviventes de cancro e população em geral. Neste estudo apenas foi usada esta subescala, constituída por 13 itens dispostos numa página, de autoadministração. Recorre a uma escala tipo likert de 5 pontos (0: nem um pouco; 1: um pouco; 2: mais ou menos; 3: muito; 4: muitíssimo), em que é pedido ao sujeito para assinalar a opção com que mais se identifica, nos últimos 7 dias. Exemplos de alguns itens que avaliam a fadiga são: “Tenho energia”; “Sinto fraqueza generalizada”; “Estou frustrado por estar cansado demais para fazer as coisas que quero”. Esta subescala apresenta severos benefícios ao investigador, uma vez que alia a fadiga à qualidade de vida relacionada com a saúde, em doentes com cancro ou outras patologias, assim como capta o conceito de fadiga na perspetiva do doente. No que respeita à pontuação, todos os 13 itens têm igual peso na pontuação final do instrumento, e esta poderá variar entre 0 pontos e 52 pontos, sendo que quanto maior é a pontuação, menores são os níveis de fadiga e melhor é a qualidade de vida do paciente; a pontuação mais baixa representa maiores níveis de fadiga e pior qualidade de vida.

Este instrumento prediz diferenças entre grupos, baseadas nos níveis de hemoglobina dos indivíduos e níveis de funcionalidade (Mosher & Duhamel, 2012).

Não existe um ponto de corte abaixo do qual a fadiga é considerada clinicamente significativa – o que existem são diferenças mínimas nas pontuações da escala que podem ser clinicamente significativas em termos da experiência da fadiga. Em estudos transversais (como este, por exemplo), estas diferenças correspondem a um mínimo significativo de diferença nas pontuações em grupos que estão à partida claramente definidos com base em indicadores clínicos (nível de funcionalidade e níveis de anemia, por exemplo), num só momento no tempo. Estas diferenças apresentam uma boa consistência interna e estabilidade e representam os resultados clinicamente relevantes dos doentes que sofrem de fadiga / anemia no contexto do tratamento do cancro (Cella, Eton, et al., 2002). Na subescala da fadiga, a diferença na pontuação a partir da qual se poderá considerar clinicamente significativa é de 2,7.

Numa revisão sistemática de escalas usadas para avaliarem a fadiga relacionada com o cancro, foram apontadas algumas das principais características deste instrumento (Tabela 5) e constatou-se que a diferença mínima clinicamente significativa na experiência de fadiga era de 3 valores (Minton & Stone, 2009).

Tabela 5. Características da FACIT - Fatigue

Escala	FACIT-Fatigue
Número de itens	13
Tipo de escala	Numérica
População estudada no estudo de validação original	Pacientes com diferentes tipos de cancro em tratamento
Consistência interna	0,95
Dimensões da fadiga	Funcionamento físico
Teste e re-teste de confiança	r=0,90
Validade discriminante	Distinguiu três grupos de hemoglobina (>13, 11 – 13 e <11)
Resposta à mudança	Diferença mínima clinicamente significativa (3 pontos)

Nota. Fonte: Adaptado de Minton, O., & Stone, P. (2009). A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Annals of Oncology*, 20(1), 20.

É necessário um olhar atento e reflexivo sobre estas diferenças clinicamente significativas – elas podem informar o clínico sobre se há diferenças no estado de fadiga e consequentemente na qualidade de vida entre dois grupos independentes, mas é

necessário sempre olhar para os números com alguma cautela e confirmar os mesmos através da entrevista clínica ou outros instrumentos adequados.

Yellen e colaboradores concluíram no seu estudo que pontuações mais elevadas na escala da fadiga estavam associadas a um melhor estado global do doente na escala do Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status Rating (ECOG -PSR). Por exemplo, a média da pontuação da escala da fadiga em pacientes com o PSR=0 é de 41,59, e em pacientes com PSR=1 é de 38,15 (Yellen et al., 1997).

Yellen e colaboradores também concluíram, no seu estudo, que a subescala da fadiga (FACIT-Fatigue) pode ser aplicada sozinha, independente do resto da bateria de instrumentos da FACIT e é uma ferramenta breve (dez minutos para completar o instrumento, aproximadamente), com propriedades psicométricas robustas. É bastante fiável e válida na medição da fadiga. Demonstrou uma boa confiança no teste-reteste (0,90) e boa consistência interna (0,93-0,95) (Yellen et al., 1997). Revelou ainda uma significativa associação positiva com outras escalas conhecidas de medição da fadiga (validade convergente) e uma associação negativa com o vigor (validade discriminante) (Cella et al., 2005; Yellen et al., 1997).

Pode ser aplicada com segurança como entrevista ou no formato de papel e lápis, pois não interfere na qualidade dos resultados obtidos, o que na amostra em estudo constitui uma mais-valia.

O artigo de validação da versão em português do instrumento veio corroborar a validade e fidelidade do instrumento, com um elevado grau de consistência interna (coeficiente de Cronbach=0,92), correlação teste-reteste entre 0,72 e 0,91 ($p<0,0001$) e boa validade convergente (Ishikawa et al., 2010). Pode-se deste modo concluir que a versão portuguesa do FACT-F representa uma ferramenta bastante útil no diagnóstico da fadiga relacionada com o cancro em pacientes oncológicos (Ishikawa et al., 2010). Para além disso, é um instrumento com grande utilidade na previsão das consequências físicas e funcionais da fadiga, o que tem importantes implicações na qualidade de vida em geral de doentes com cancro.

Para aplicação deste instrumento, recorreu-se ao site da FACIT (<http://www.facit.org/FACITOrg>), onde se efetuou o respetivo registo, foi solicitada autorização para aplicação do instrumento, foi pedido o instrumento em português e documentação com instruções para a cotação. A organização disponibilizou as escalas e deu permissão para que as mesmas pudessem ser usadas neste trabalho.

ii. Sofrimento emocional

A HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond & Snaith, 1983) serviu para medir os níveis de depressão e ansiedade dos doentes (Anexo IV). Este questionário foi

desenhado para ajudar o clínico a reconhecer componentes emocionais na doença física, como uma espécie de triagem para a ansiedade e depressão em contexto hospitalar e provou ser útil na avaliação das mudanças do estado emocional dos pacientes.

Zigmond e Snaith referem que a perturbação emocional pode, por vezes, resultar do stress causado por incapacidade física; no entanto, os sintomas somáticos que levam as pessoas a procurar apoio médico podem ser manifestações de estados emocionais – ansiedade e depressão – sem base na patologia orgânica (Zigmond & Snaith, 1983).

A HADS tem as mais-valias de ser um questionário breve, fiável e facilmente compreendido, fornecer informações claras na interpretação das pontuações e ter um ponto de corte estabelecido para o sofrimento emocional que deve ser considerado clinicamente significativo. O seu foco é no estado emocional atual dos pacientes, avaliando o mesmo nos sete dias que imediatamente precederam a avaliação.

É um questionário de autorrelato que pretende avaliar de forma breve os níveis de ansiedade e depressão em doentes com patologia física em tratamento ambulatorio (em populações não psiquiátricas). Este questionário foi desenvolvido para ser utilizado em doentes psiquiátricos; no entanto, tornou-se também um meio de investigação e de prática clínica em populações não psiquiátricas, permitindo a avaliação de níveis mais leves de *distress* em doentes com patologia física (Herrmann, 1997).

Trata-se de uma escala autoadministrada, constituída por 14 itens, divididos em duas subescalas: ansiedade e depressão, com 7 itens cada uma. Os itens de ansiedade refletem um estado de ansiedade generalizado, enquanto os itens da depressão estão mais associados a um estado de anedonia (Zigmond & Snaith, 1983). Cada item é avaliado numa escala de 4 pontos, em que o total de pontuação em cada escala varia entre 0 e 21 valores. Resultados mais elevados indicam níveis elevados de ansiedade e/ou depressão.

De acordo com os autores da escala, 0-7 pontos indicam “não caso”, 8-10 pontos indicam “um possível caso” e 11-21 pontos indica caso definitivo de ansiedade ou depressão. As escalas ansiedade e depressão devem ser analisadas independentemente, uma vez que constituem dois fatores independentes, embora correlacionados. Deste modo, Herrmann propôs que a pontuação obtida através dos 14 itens da HADS pode ser usada como referência para avaliar o *distress* (Herrmann, 1997). A HADS tem sido validada em pacientes com cancro em estado avançado (Munch et al., 2006). É um dos instrumentos mais usados e mais úteis na avaliação do *distress*, em diferentes *settings*, com diferentes grupos de pessoas.

Uma das grandes vantagens da HADS no presente estudo teve a ver com o facto da subescala da depressão não incluir sintomas físicos, como falta de energia ou distúrbios

de sono, o que reduz a sua potencial contaminação com a medida de avaliação da fadiga, evitando desse modo sobreposições nos dois sintomas (Brown & Kroenke, 2009). O processo de validação da versão portuguesa da HADS demonstrou propriedades psicométricas similares a estudos internacionais, sugerindo que a versão portuguesa mede os mesmos construtos que a versão original do instrumento. As conclusões retiradas do estudo de validação deste instrumento (Pais-Ribeiro et al., 2007) demonstraram que a HADS é um instrumento válido e fiável na avaliação da ansiedade e depressão em contextos médicos (coeficiente de Cronbach=0,76 para a subescala da ansiedade e de 0,81 para a subescala da depressão; correlação teste-reteste=0,75). Os resultados garantem que a versão portuguesa pode ser usada como uma medida de triagem para a ansiedade e depressão em pessoas doentes (Pais-Ribeiro et al., 2007).

iii. Distúrbios de sono

Para avaliar a qualidade do sono percebida pelos doentes oncológicos, foi administrado o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989), versão em português de Bertolazi (Bertolazi, 2008) – Anexo V. Este instrumento pretende avaliar a qualidade do sono no último mês, fornecendo um índice de gravidade e natureza da perturbação, quando presente. Foi avaliado o autorrelato do indivíduo relativamente à qualidade do seu sono; no entanto, o sono não foi medido objetivamente e a severidade do distúrbio de sono também não foi examinada. O PSQI é um questionário intermédio, entre os questionários que apenas avaliam a noite anterior, não sendo capazes de detetar padrões de disfunção, e aqueles que avaliam o último ano ou mais, não indicando a gravidade de um problema no presente momento. Uma característica importante deste questionário é a combinação da informação quantitativa e qualitativa sobre o sono que ele oferece. O PSQI foi desenvolvido com o intuito de fornecer uma medida de qualidade de sono padronizada, fácil de ser respondida e interpretada, que discriminasse os pacientes com boa qualidade de sono dos pacientes com má qualidade de sono (perturbação de sono). É constituído por 9 questões autoadministradas, agrupadas em 7 subescalas: qualidade de sono; latência do sono; duração do sono; eficiência habitual do sono; distúrbios de sono; uso de medicação para dormir; sonolência diurna. A cotação realiza-se através da atribuição de uma pontuação numa escala de 3 pontos, para cada uma das subescalas, sendo que quanto maior for o resultado, pior é a qualidade de sono, até um valor máximo de 21. Considera-se má qualidade do sono a cotação total acima dos 5 pontos (com um índice de sensibilidade de 89,6% e de especificidade de 86,5%) e boa qualidade de sono a cotação total até 5 pontos inclusive (Berger, Grem, et al., 2010; Bertolazi, 2008). Desde a sua elaboração, o PSQI tem sido amplamente utilizado para medir a qualidade de sono

em diferentes grupos de pacientes, tais como: doentes com doença crónica, transplantados renais, diabéticos, doentes com asma, com cancro, além daqueles com perturbações psiquiátricas ou de sono (Bertolazi, 2008; Mystakidou et al., 2007).

É um instrumento que pode ser facilmente compreendido e respondido e permite diferenciar os indivíduos com boa qualidade de sono dos indivíduos com má qualidade de sono (Bertolazi, 2008). Por fim, no que concerne à consistência interna do instrumento, apresentou um coeficiente alfa de Cronbach de 0,83, semelhante à versão original do instrumento, o que é indicador de um alto grau de consistência interna (Bertolazi, 2008). Este instrumento demonstrou ser um instrumento válido e fiável na avaliação da qualidade do sono. Não deixa contudo de ser um instrumento para avaliação subjetiva da qualidade de sono, e por isso, sujeito a interpretações individuais de quem o preenche (Bertolazi, 2008).

iv. Dor

Foi usada uma medida unidimensional para avaliar a intensidade da dor, com recurso a uma escala numérica/quantitativa, a NRS (Numeric Rating Scale), um subtipo adaptado da escala visual analógica (VAS-Visual Analogue Scale). É uma escala fácil de utilizar, permite medidas aproximadas e consiste na utilização de uma régua dividida em 11 partes iguais, numeradas de 0 a 10, que pode ser apresentada na horizontal ou vertical (neste estudo, foi usada na horizontal – Figura 5). Apresenta-se a régua ao doente e pede-se que faça uma equivalência entre a intensidade da dor que está a sentir no momento (intensidade de dor no presente) e uma classificação numérica, em que 0 corresponde à classificação “sem dor” e 10 à “dor máxima”. A classificação numérica indicada pelo doente é aquela que é considerada. O investigador deve assegurar-se de que o doente compreendeu corretamente o significado e utilização da escala selecionada (Carvalho, 2010).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Figura 5. Escala numérica da dor

Nota. Fonte: DGS, D. G. D. S. (2003). A dor como 5.º sinal vital: circular normativa, registo sistemático da intensidade da dor. Lisboa: Direção Geral de Saúde.

Da avaliação quantitativa de dor realizada pelo doente, o investigador transformou-a numa avaliação qualitativa/ordinal em 4 categorias: sem dor (0); dor ligeira (1 a 4), dor moderada (5 e 6); dor intensa ou severa (7 ou acima) (VRS – Verbal Rating Scale) (Williamson & Hoggart, 2005). Em virtude de uma subdivisão em apenas 4 níveis hierarquizados, esta escala é menos sensível e pode dar origem a equívocos, assumindo que a magnitude de cada intervalo é sempre a mesma, o que não é o caso. Todavia, é

bastante viável uma vez que apenas são contemplados graus de diferenciação relevantes e claramente compreensíveis.

A interpretação das pontuações na dor não é tarefa simples. A solução mais eficaz passa pela capacidade do paciente usar a ferramenta de forma correta e o cuidado do profissional de saúde na interpretação das pontuações. A escala numérica da dor constitui-se a ferramenta eleita na avaliação da dor, em termos de investigação, comparativamente a outras escalas unidimensionais, como a VAS ou a VRS (Williamson & Hoggart, 2005).

Estudos mostram que escalas breves que incluem um ou dois itens de avaliação inicial, num formato analógico, visual ou numérico, poderão dar ao clínico informação relevante, sugerir uma avaliação mais aprofundada ou dar algumas referências para o tratamento dos sintomas clinicamente significativos que estejam a perturbar o bem-estar e o funcionamento adaptativo do doente oncológico. Vários estudos sugerem que a medição da perceção da intensidade da dor em indivíduos com dor crónica deve ser realizada pela NRS, tendo demonstrado que é uma escala fidedigna e fiável, e está validada internacionalmente (DGS, 2003; Patrick et al., 2003). A limitação mais notável tem a ver com a simplificação excessiva da avaliação da dor.

v. Estado funcional

Para avaliação do estado global do doente, foi usada a escala do ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), que é uma escala amplamente usada em oncologia para avaliar o nível de funcionalidade do indivíduo (Performance Status Rating – PSR). É uma escala com apenas um item que procura avaliar o desempenho pessoal de cada indivíduo, isto é, o grau com que este é capaz de participar em atividades diárias, sem necessidade de assistência. É uma escala com 5 pontos: 0 (totalmente ativo, sem sintomas físicos), 1 (restrição de atividades físicas rigorosas), 2 (capacidade de realizar todos os autocuidados, mas incapacidade de realizar qualquer atividade de trabalho), 3 (capacidade de realizar somente autocuidados limitados), 4 (incapacidade total de realizar autocuidados básicos) e 5 (óbito). É amplamente utilizada em pacientes com cancro para avaliar a capacidade funcional dos mesmos se submeterem aos tratamentos de quimioterapia; também é usada como um preditor de prognóstico independente, para avaliação da tolerância à indicação e continuidade dos tratamentos em pacientes com cancro (Yellen et al., 1997).

e. **Procedimentos de colheita de dados**

Foram convidados a participar no estudo cerca de 135 doentes com cancro colo-retal a realizarem tratamentos de quimioterapia paliativa no Hospital de Dia do IPO.

Normalmente, o investigador tinha acesso à listagem de todos os doentes que iam fazer tratamento de quimioterapia na véspera ou no próprio dia de tratamento; da listagem, o investigador selecionava os doentes com cancro colo-retal, especificamente, e em tratamentos de quimioterapia paliativa. Para essa seleção, o investigador recorria a determinados códigos que identificavam os doentes com patologia colo-retal em quimioterapia paliativa e a uma plataforma digital que continha os dados clínicos e registos médicos dos doentes para confirmação da informação pretendida, bem como recolha de outros dados importantes da ficha clínica do doente. Os doentes eram abordados durante o tratamento de quimioterapia ou enquanto aguardavam na sala de espera pelo mesmo, normalmente pela sua ordem de chegada ao Hospital de Dia; deste modo, os custos em termos de vindas ao IPO e ocupação do seu tempo foram minimizados; nem todos os doentes que estavam a receber tratamento num determinado dia foram abordados pelo entrevistador, por incapacidade do mesmo de conseguir abranger todos os doentes num só dia; neste caso, os doentes que não eram abordados na sua vinda ao Hospital, acabavam por ser entrevistados no ciclo seguinte de quimioterapia que iam realizar; noutras situações (como níveis muito baixos de hemoglobina), o tratamento de quimioterapia previamente marcado para determinado dia era adiado e por esse motivo, os doentes iam embora. Na maioria das vezes, eram entrevistados num momento posterior.

Quando um doente reunia condições para participar no estudo, após terem sido verificados os critérios de inclusão, o consentimento informado era assinado por ambas as partes. Nesta fase foi avaliado, uma vez mais, o estado de consciência, a orientação e a capacidade do doente de interpretar e responder ao questionário.

Dos cerca de 135 doentes abordados, 123 constituíram a amostra em estudo. Os motivos para este decréscimo no número de doentes que constituem a amostra estão sistematizados na Tabela 6.

Tabela 6. Motivos de exclusão de doentes

Dificuldades de audição / compreensão	4
Problemas psiquiátricos	2
Não saber ler / escrever	5
Não aceitou colaborar no estudo	1

Posteriormente, eram passados três questionários, pela seguinte ordem: FACIT - Fatigue Scale (versão 4 – versão portuguesa, para avaliação da fadiga); HADS (para avaliação do sofrimento emocional); PSQI (para avaliação dos distúrbios de sono), os quais o

doente preenchia. Ainda que os questionários fossem desenhados para serem autoadministrados, a maioria dos pacientes da amostra, por razões várias (baixo nível de escolaridade, debilidade física e problemas de visão, nomeadamente), foram entrevistados. Preferiam que fosse o investigador a ler em voz alta os questionários, em vez de serem eles próprios a preencher os itens. Assim, as questões e as opções de resposta foram lidas pelo investigador que procurou não ultrapassar o conteúdo do texto apresentado, de modo a que o doente obtivesse a sua própria interpretação da questão, com o mínimo de influência por parte do investigador. Posteriormente, eram assinaladas as opções de resposta, conforme ditado pelo doente. Por fim, eram realizadas algumas questões de carácter sociodemográfico (estado civil, escolaridade), era passada a NRS (avaliação da intensidade de dor, de 0 a 10, percecionada pelo doente no momento da avaliação), questionadas a qualidade do suporte familiar percecionada pelo doente e a toma de ansiolíticos/antidepressivos no momento presente, bem como eventual necessidade de apoio psicológico. Eram realizadas duas questões simples: “Como avalia a qualidade do apoio que recebe por parte dos seus familiares?”, para se conhecer a qualidade subjetiva do apoio familiar, e “Atualmente, está a tomar alguma medicação para a ansiedade ou depressão?”, para obter a resposta quanto à toma de ansiolíticos/antidepressivos.

Simultaneamente, o investigador avaliava o estado global do doente, através da ECOG, selecionando uma das opções presentes na tabela. Outros dados que interessavam no estudo, nomeadamente os níveis de hemoglobina do doente no momento da avaliação e o número total de tratamentos de quimioterapia a que o doente tinha sido sujeito eram completados com base no processo clínico do doente, através da consulta do hemograma e de uma folha (ou várias) com todos os tratamentos de quimioterapia que o doente fez desde o início dos tratamentos. Para o registo dos níveis de hemoglobina, era considerado o exame realizado imediatamente antes do início do ciclo de quimioterapia que o paciente ia realizar. Toda esta informação (dados sociodemográficos, dor, qualidade do suporte familiar, toma de ansiolíticos/antidepressivos, necessidade de apoio psicológico, nível de funcionalidade, níveis de hemoglobina e número de tratamentos de quimioterapia) foi reunida numa folha de registo.

Por fim, o investigador associava a cada conjunto de questionários preenchidos pelo doente, bem como a informação posteriormente recolhida, um determinado código, com o intuito de salvaguardar a confidencialidade dos mesmos.

Quando o doente se encontrava já a realizar o tratamento de quimioterapia, a aplicação dos questionários era feita na própria sala de tratamentos, que tem uma disposição em “ilha”, o que permite que o doente tenha o seu próprio espaço e a privacidade do mesmo é respeitada; quando o doente se encontrava na sala de espera, a aguardar ser chamado

para o tratamento, o investigador convidava-o a entrar num gabinete fechado, de modo a proporcionar toda a privacidade e tempo necessários para o doente responder às questões – o investigador, nesse caso, pedia também colaboração ao acompanhante do doente, no sentido deste ficar atento à chamada do familiar para a sala de tratamentos e avisar de imediato o doente; nessa situação, a aplicação dos questionários tinha continuidade na sala de tratamentos; se o doente viesse sozinho, o investigador avisava a enfermeira responsável pelo tratamento de quimioterapia daquele doente, do gabinete onde se iria encontrar o doente enquanto aguardava a sua chamada. Em todas as situações, o investigador esteve sempre presente (quando o doente preenchia sozinho os questionários ou quando precisava da ajuda do investigador), para esclarecer eventuais dúvidas que pudessem surgir.

f. Processamento de dados

Atendendo à natureza quantitativa do estudo, a análise dos dados foi feita com recurso ao programa do SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 19, para o Windows.

Para a caracterização da amostra segundo a distribuição dos inquiridos pelas diferentes variáveis sociodemográficas, clínicas e psicossociais e posterior conhecimento da associação entre a fadiga e as restantes variáveis, recorreu-se ao uso de estatística não paramétrica, uma vez que a amostra em estudo não segue uma distribuição normal nas diferentes variáveis que foi avaliada.

O nível de significância admitido foi de $p < 0,05$.

2. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Uma vez descritas as opções metodológicas, neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos. Inicialmente, estes serão descritos segundo a distribuição dos pacientes pelas variáveis sociodemográficas, clínicas e psicossociais. Posteriormente, serão analisadas as associações estabelecidas entre a fadiga e as outras variáveis, dando-se especial enfoque ao sofrimento emocional.

a. Caracterização das variáveis sociodemográficas, clínicas e psicossociais

i. Caracterização sociodemográfica

Para caracterizar os dados sociodemográficos dos participantes, foi calculada a mediana, o mínimo e o máximo da idade, e a distribuição da frequência e percentagem dos doentes, segundo o género, estado civil, escolaridade e distrito de residência.

A idade dos participantes oscilou entre os 31 e os 84 anos, sendo o valor mediano de idades de 64 anos (Tabela 7).

Tabela 7. Caracterização da variável idade

	N	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade	123	64,0	31	84

Como pode ser visualizado na Tabela 8, a amostra do estudo foi constituída por 123 indivíduos, sendo que 69% eram do género masculino e 31% do género feminino, aproximadamente.

O estado civil predominante entre os participantes foi o de casado com cerca de 85% das observações e o menos frequente foi a união de facto, com apenas uma observação (0,80%).

Também se constatou que mais de metade da amostra era constituída por pessoas que tinham frequentado o 1.º ciclo de escolaridade (60,2%), independentemente de o terem ou não completado, 22,8% das pessoas tinham frequentado o 2.º ou 3.º ciclo, 8,1% tinham estudado no nível secundário e 8,9% já possuía um grau académico superior (bacharelato ou licenciatura).

No que respeita ao distrito de residência, foi possível constatar que uma grande parte da amostra era do distrito do Porto – 57,7%, seguindo-se Braga – 13,8% e Aveiro – 11,4%, sendo que 17,1% dos indivíduos se distribuíram pelas restantes categorias.

Tabela 8. Distribuição dos indivíduos segundo as variáveis sociodemográficas

	Categorias	Frequência Absoluta	Percentagem (%)
Género	Masculino	85	69,1
	Feminino	38	30,9
	Total	123	100
Estado Civil	Solteiro	6	4,9
	Casado	104	84,6
	Divorciado	5	4,1
	Viúvo	7	5,7
	União de Facto	1	0,8
	Total	123	100
Escolaridade	Frequência do 1º Ciclo	74	60,2
	Frequência do 2º/3º Ciclo	28	22,8

	Categorias	Frequência Absoluta	Percentagem (%)
Distrito de residência	Frequência do secundário	10	8,1
	Ensino Superior	11	8,9
	Total	123	100
	Porto	71	57,7
	Viana do Castelo	11	8,9
	Aveiro	14	11,4
	Guarda	1	0,8
	Bragança	4	3,3
	Braga	17	13,8
	Vila Real	4	3,3
	Viseu	1	0,8
	Total	123	100

Para além disso, foi averiguada a existência de associações entre algumas variáveis sociodemográficas, como a idade e o género; idade e estado civil; idade e escolaridade; género e estado civil; género e a escolaridade.

Na amostra do estudo, os homens tinham uma mediana de idades superior às mulheres (66 anos VS 62 anos) (Figura 6); recorrendo ao Teste Wilcoxon-Mann-Whitney, constata-se que esta diferença é estatisticamente significativa ($p=0,003$).

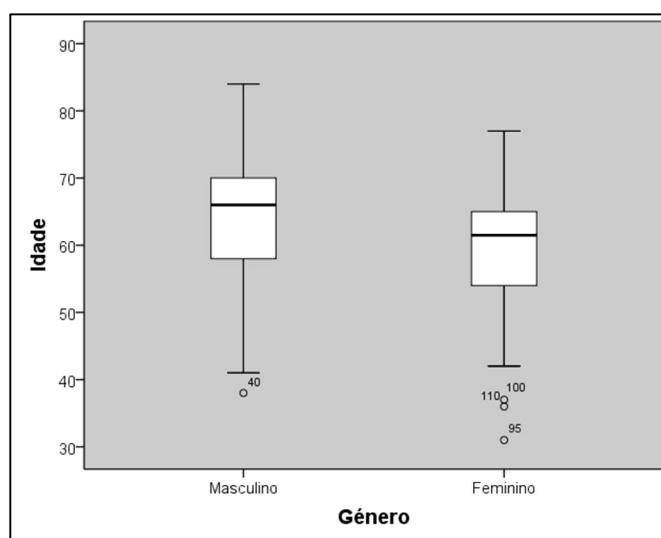


Figura 6. Distribuição da idade segundo o género

Para o estado civil, e uma vez que existem poucas observações para o estado de não casado, recodificou-se a variável em duas categorias: casado e não casado. Verificou-se que os doentes casados tinham uma mediana de idades superior aos não casados, mas a diferença não é estatisticamente significativa (através do Teste Wilcoxon-Mann-

Whitney); existia uma maior proporção de homens casados do que de mulheres casadas, e uma maior percentagem de mulheres não casadas relativamente aos homens não casados na amostra, mas sem qualquer relevância estatisticamente significativa, verificada através do coeficiente de correlação V de Cramer.

Havia uma maior percentagem de homens que frequentaram apenas o 1.º ciclo de escolaridade e uma maior percentagem relativa de mulheres que tinham o ensino superior de escolaridade, sem relevância estatística, verificada no teste não paramétrico Teste Kruskal-Wallis; com recurso ao mesmo teste, também não foi encontrado nenhum resultado relevante no cruzamento da idade com a escolaridade.

ii. Caraterização das variáveis clínicas

As variáveis clínicas estão divididas em dois grandes grupos, conforme a análise descritiva a que foram sujeitas.

No primeiro grupo, estão incluídos: os valores de hemoglobina dos indivíduos aquando da avaliação, o número de tratamentos de quimioterapia a que foram sujeitos até ao momento e a intensidade da dor oncológica relatada, para os quais se determinou o nível mediano, assim como os valores máximos e mínimos de cada uma das variáveis.

Como se pode verificar pela observação da Tabela 9, relativamente aos níveis de hemoglobina, o valor mediano foi de 11,8 g/dl, com um limite máximo de 15,2 g/dl e mínimo de 8,1 g/dl.

O valor normal de hemoglobina sanguínea, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (O.M.S.) é de 13 g/dl para os homens e 12 g/dl para as mulheres. Para fins de análise estatística, foi considerado o valor 11 g/dl o valor de separação entre os grupos anémicos e não anémicos, conforme orientações práticas do NCCN em Oncologia, onde se estipulou que indivíduos com cancro com valores de hemoglobina iguais ou inferiores a 11 g/dl são considerados indivíduos anémicos (Rodgers et al., 2012).

No que diz respeito ao número de tratamentos total a que os pacientes foram sujeitos, desde que iniciaram os ciclos de quimioterapia e excluindo o ciclo de tratamento realizado no momento da avaliação (uma vez que só foram estudadas as variáveis até ao momento da avaliação), o número mediano foi de 18 tratamentos, com o mínimo de 0 tratamentos (o que significa que houve indivíduos a iniciarem os tratamentos de quimioterapia no momento da avaliação), e máximo de 89 tratamentos (Tabela 9).

Tabela 9. Caraterização do primeiro grupo de variáveis clínicas

	N	Mediana	Mínimo	Máximo
Valores de hemoglobina	123	11,8	8,1	15,2
Número de tratamentos	123	18,0	0	89
Intensidade da dor	122	0	0	7

Quanto à variável dor oncológica, o número total de sujeitos avaliados nesta variável foi de 122, uma vez que uma pessoa não preencheu o questionário. O valor mediano foi 0, numa escala de 0 a 10 valores, sendo o mínimo de dor 0 também, que corresponde à categoria “sem dor”, e o máximo de 7, que corresponde a dor “intensa ou severa”.

No segundo grupo, estão incluídos: a localização primária do cancro, o esquema de tratamento, a presença de anemia, a dor oncológica categorizada em níveis, o nível de funcionalidade e a qualidade do sono percebida pelos indivíduos, para os quais foi realizada a distribuição da frequência e percentagem dos pacientes.

Como se pode verificar pela análise da Tabela 10, a localização primária do cancro mais frequente foi a do cólon, com 63,4% do total da amostra. O reto abrangeu 36,6% das observações.

No que concerne ao tipo de tratamento de quimioterapia que os indivíduos estavam a receber no momento em que foram avaliados, pode ser constatado que o esquema FOLFIRI associado a um anticorpo monoclonal (Bevacizumab ou Cetuximab) foi o mais frequente entre os sujeitos, com 41,5% do total das observações, seguido do FOLFIRI simples (17,9%). Dentro da categoria OUTROS tratamentos, estão incluídos: o esquema deGRAMONT, deGRAMONT_Bevacizumab, Irinotecano, Irinotecano_Cetuximab, XELIRI e PANITUMUMAB. O tratamento menos frequente foi o deGRAMONT, com apenas 1 sujeito a realizar este tipo de tratamento (0,81%).

Tabela 10. Distribuição dos indivíduos de acordo com o segundo grupo de variáveis clínicas

	Categorias	Frequência Absoluta	Percentagem (%)
Localização primária do cancro	Cólon	78	63,4
	Reto	45	36,6
	Total	123	100
Esquema de tratamento	FOLFIRI	22	17,9
	FOLFIRI com anticorpo	51	41,5
	FOLFOX	12	9,8
	FOLFOX com anticorpo	16	13,0
	OUTROS	22	17,9
	deGRAMONT	1	0,8
	deGRAMONT com anticorpo	7	5,7
	Irinotecano	2	1,6
	Irinotecano com anticorpo	8	6,5
	XELIRI	2	1,6
	PANITUMUMAB	2	1,6

	Categorias	Frequência Absoluta	Porcentagem (%)
	Total	123	100
Anemia	Com anemia	37	30,1
	Sem anemia	86	69,9
	Total	123	100
Dor oncológica	Sem dor	92	75,4
	Dor ligeira	23	18,9
	Dor moderada	6	4,9
	Dor intensa ou severa	1	0,8
	Total	123	100
Nível de funcionalidade	Completamente ativo	48	39,0
	Restrição de atividades pesadas	66	53,7
	Apenas realiza os autocuidados	8	6,5
	Maior tempo passado na cama	1	0,8
	Total	123	100
Qualidade do sono	Boa qualidade do sono	41	33,3
	Má qualidade do sono	82	66,7
	Total	123	100

Na Tabela 11, estão sistematizados os vários esquemas de tratamento de quimioterapia a que os sujeitos da amostra em estudo foram submetidos, assim como a respetiva combinação de fármacos implicada em cada um dos esquemas, bem como os nomes dos anticorpos monoclonais mais usados.

Tabela 11. Esquemas de tratamento, respetivos fármacos e anticorpos monoclonais

Esquema de tratamento	Fármacos implicados
FOLFIRI	Irinotecano+Levofolinato+5FU
FOLFOX	Oxaliplatina+Levofolinato+5FU
deGRAMONT	Levofolinato+5FU
XELIRI	Irinotecano+Capecitabina
Anticorpos monoclonais	
Cetuximab	
Bevacizumab	
Panitumumab	

Relativamente à anemia e de acordo com valores referenciados pelo NCCN (Rodgers et al., 2012), os indivíduos do estudo, segundo os valores de hemoglobina, foram categorizados em dois grupos: anémicos, com uma representação de 30,1%, e indivíduos não anémicos, com 69,9% das observações (Tabela 10 e Figura 7).

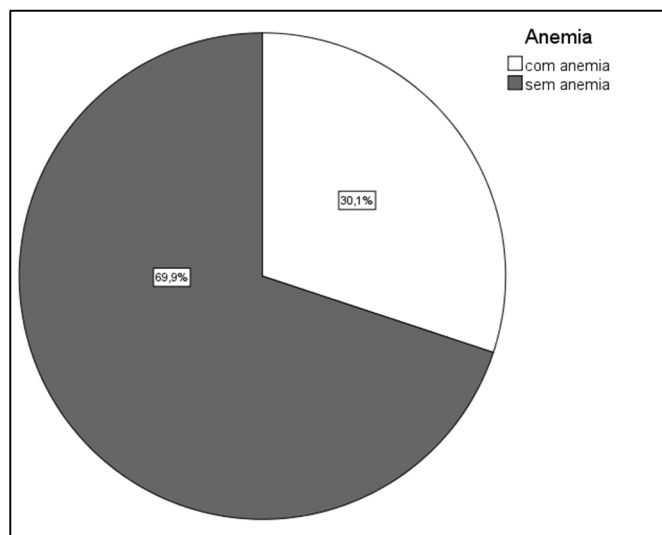


Figura 7. Distribuição da amostra segundo a presença de anemia

No que concerne à dor, quando categorizada esta variável, é possível verificar que cerca de $\frac{3}{4}$ da amostra referiu não sentir qualquer dor no momento da avaliação e apenas 1 indivíduo (0,82%) avaliava a sua dor no presente como intensa ou severa (Tabela 10 e Figura 8).

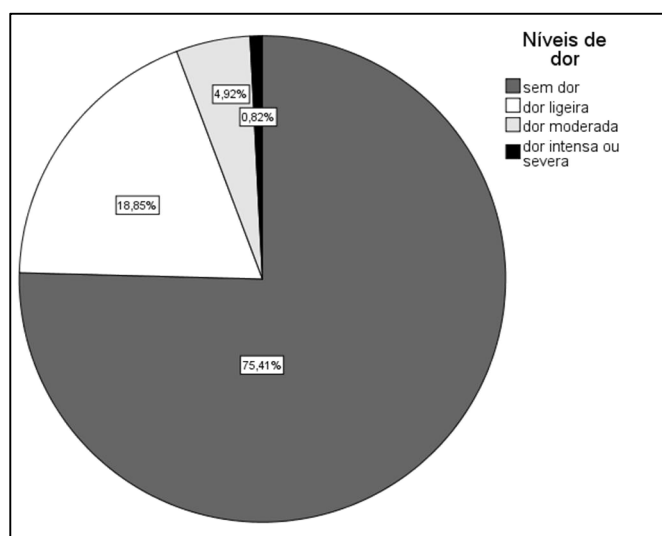


Figura 8. Distribuição da amostra segundo o nível de dor percecionado pelo doente

O nível de funcionalidade dos sujeitos foi obtido através da aplicação da ECOG, como descrito acima (ver Instrumentos de colheita de dados). Como é possível observar na Figura 9 e na Tabela 10, cerca de metade da amostra pontua 1 no nível de funcionalidade (53,7%), o que corresponde a uma restrição das atividades físicas mais

rigorosas, mas capacidade de realização de trabalhos leves e de natureza sedentária; 39% dos indivíduos está completamente ativo e sente-se capaz de realizar todas as suas atividades diárias, sem restrição; 6,5% apenas é capaz de realizar os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; e um indivíduo (0,8%) passa a maior parte do seu dia na cama ou cadeira, conseguindo apenas realizar com apoio e muitas limitações os autocuidados.

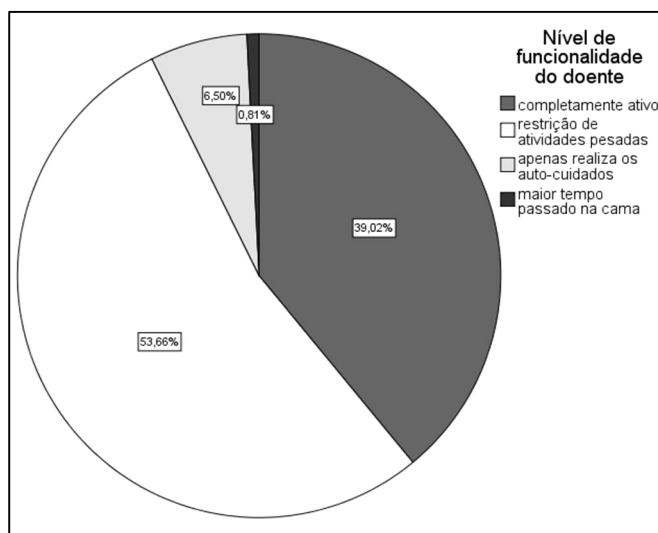


Figura 9. Distribuição da amostra segundo o nível de funcionalidade do doente

Por fim, no que respeita à qualidade do sono relativo ao último mês percebida pelo indivíduo, a nível global, pode-se verificar que 33,3% dos indivíduos têm uma boa qualidade de sono, em contraste com 66,7% que têm distúrbios de sono (má qualidade de sono) (Tabela 10 e Figura 10).

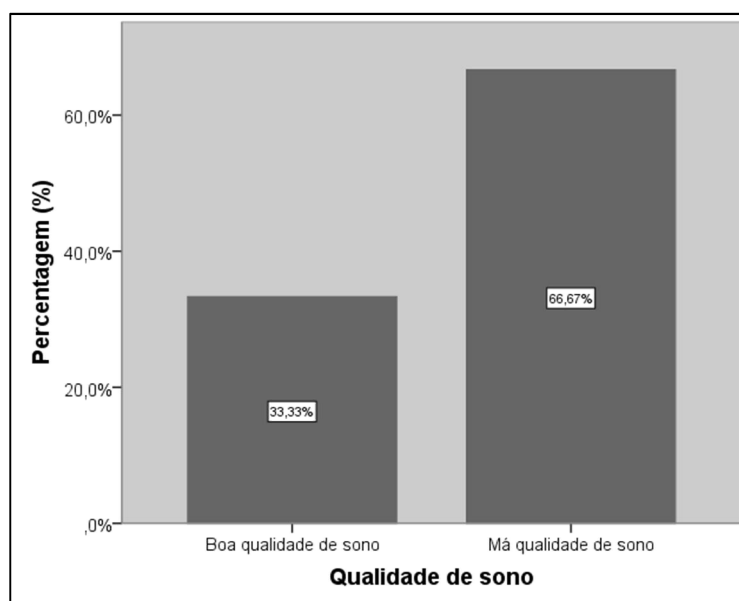


Figura 10. Distribuição da amostra segundo a qualidade do sono do doente

iii. Caraterização das variáveis psicossociais

Na caraterização psicossocial da amostra, foram tidas em consideração diferentes variáveis: a ansiedade, a depressão, o sofrimento emocional, a toma de ansiolíticos/antidepressivos, o apoio familiar percebido e a fadiga.

Os níveis de ansiedade, depressão e consequente sofrimento emocional foram obtidos através da aplicação da HADS. Estas variáveis foram posteriormente tratadas em termos de presença de perturbação de ansiedade ou perturbação depressiva, isto é sofrimento emocional clinicamente significativo. Este, a par da fadiga, é uma das variáveis principais consideradas neste estudo e resulta da presença de ansiedade ou depressão clinicamente significativas, ou seja, para se considerar que um indivíduo está em sofrimento emocional, este terá de pontuar na HADS como caso definitivo de ansiedade ou caso definitivo de depressão - basta uma das perturbações (ansiedade ou depressão) estar presente.

Uma vez que a ansiedade e depressão são categorizadas em: não caso (NC), possível caso (PC) e caso definitivo (CD), o sofrimento emocional seguirá a mesma lógica, através da combinação apresentada na Tabela 12.

Tabela 12. Combinações possíveis para a ocorrência de sofrimento emocional

Ansiedade	Depressão	Sofrimento emocional
NC	NC	NC – Sem sofrimento
PC	NC	PC – Possível sofrimento
CD	NC	CD – Com sofrimento
NC	PC	PC – Possível sofrimento
PC	PC	PC – Possível sofrimento
CD	PC	CD – Com sofrimento
NC	CD	CD – Com sofrimento
PC	CD	CD – Com sofrimento
CD	CD	CD – Com sofrimento

Nota. NC – Não caso; PC – Possível caso; CD – Caso definitivo

No que diz respeito à ansiedade e depressão, o valor mediano para as duas variáveis, obtido através da aplicação da HADS, foi de 5 valores (corresponde a “não caso”, de acordo com a cotação da escala), numa escala de 0 a 21, com um mínimo de 0 e um máximo de 18 valores para a ansiedade e de 16 valores para a depressão (casos definitivos de ansiedade/depressão) (Tabela 13).

Quanto à distribuição da amostra, pode observar-se pela análise da Tabela 13 que aproximadamente $\frac{3}{4}$ da amostra não sofre de perturbação de ansiedade (74,8%) e o

restante ¼ divide-se entre “possíveis casos de ansiedade” (13,0%) e “casos definitivos” de perturbação de ansiedade (12,2%), de acordo com os resultados obtidos na HADS.

Quanto à depressão, mais de ¾ da nossa amostra não tem perturbação depressiva (76,4%), cerca de 15% (15,4%) constituem “possíveis casos” de depressão e 8,1% são “casos definitivos” de depressão clínica.

Tabela 13. Distribuição dos indivíduos segundo as variáveis psicossociais

	Categorias	Frequência Absoluta	Percentagem (%)	Mediana	Mínimo	Máximo
Ansiedade	NC	92	74,8	5	0	18
	PC	16	13,0			
	CD	15	12,2			
	Total	123	100			
Depressão	NC	94	76,4	5	0	16
	PC	19	15,4			
	CD	10	8,1			
	Total	123	100			
Sufrimento emocional	Sem sofrimento	80	65,0			
	Possível sofrimento	23	18,7			
	Com sofrimento	20	16,3			
	Total	123	100			
Toma de ansiolíticos / antidepressivos	Sim	37	30,1			
	Não	82	66,7			
	Missing	4	3,3			
	Total	123	100			
Apoio familiar	Bom apoio	115	93,5			
	Mau apoio	8	6,5			
	Total	123	100			

Tendo em consideração estas duas variáveis, pode-se caracterizar a amostra do estudo em termos do sofrimento emocional. Verifica-se que uma grande parte dos indivíduos não está em sofrimento emocional clinicamente significativo (65,0%), 18,7% dos indivíduos são “possíveis casos” de sofrimento e os restantes 16,3% estão em sofrimento considerado clinicamente significativo (Tabela 13 e Figura 11).

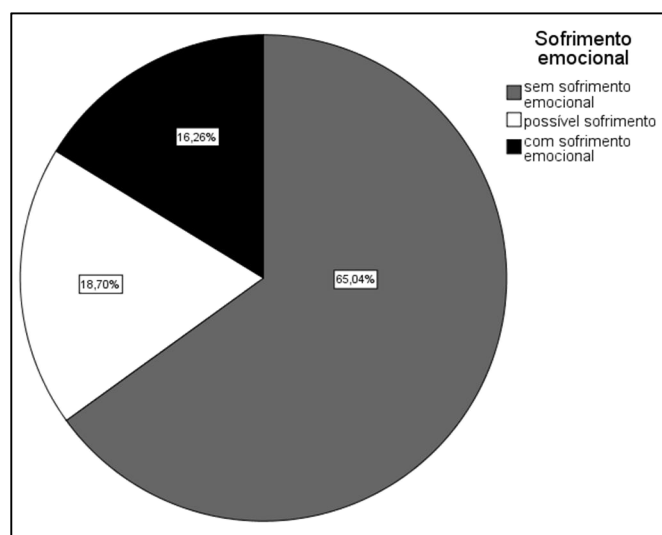


Figura 11. Distribuição da amostra segundo o sofrimento emocional do doente

Ainda relacionado com o sofrimento emocional, cerca de 67% dos doentes inquiridos referiam não estar a tomar qualquer antidepressivo ou ansiolítico no momento da avaliação, em oposição a cerca de 30% dos indivíduos que diziam estar a tomar medicação para a ansiedade ou depressão. Do total de indivíduos questionados, 4 pessoas não sabiam se a medicação que estavam a tomar correspondia a ansiolítico ou antidepressivo, não sendo possível obter essa informação na consulta do processo clínico desses doentes, o que corresponde a 3,3% da amostra (Tabela 13).

No que concerne à qualidade do apoio familiar avaliado pelo indivíduo, uma grande maioria das pessoas (93,5%) perceciona bom apoio por parte dos familiares, contrariamente a uma minoria que considera ter baixo suporte familiar (6,5%) (Tabela 13).

Por fim, quanto à fadiga, pode ser constatado, através da aplicação da subescala da fadiga, que o nível mediano de fadiga nos doentes com cancro colo-retal da amostra foi de 40,0 aproximadamente, numa escala de 0 a 52, sendo o valor mínimo de 10, com apenas 1 indivíduo, que corresponde a valores mais elevados de fadiga, e o máximo de 52, com 5 indivíduos neste patamar, com valores insignificantes de fadiga, o que pode significar boa qualidade de vida (Tabela 14).

Tabela 14. Caracterização da variável fadiga

	N	Mediana	Mínimo	Máximo
Níveis de fadiga	123	40	10	52

A distribuição dos sujeitos da amostra segundo a pontuação obtida na escala da fadiga pode ser visualizada na Figura 12.

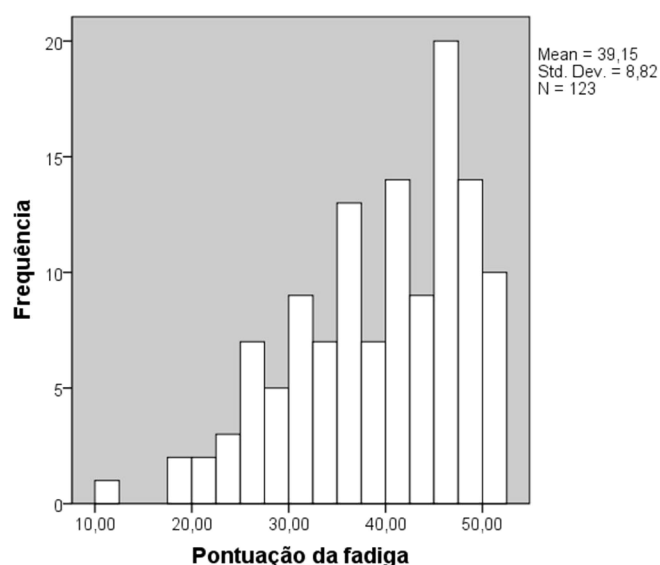


Figura 12. Distribuição da amostra segundo a pontuação da fadiga

b. Associação entre a fadiga e as variáveis sociodemográficas

Atendendo aos resultados obtidos, através do uso do coeficiente de correlação de Spearman, a fadiga não mostrou associação estatisticamente significativa com a **idade** ($p=0,206$). Deste modo, a hipótese de que os níveis de fadiga sentidos pelos doentes se associam significativamente com a idade dos indivíduos não foi verificada neste estudo. A correlação entre a fadiga e a idade apresentou um valor de coeficiente de Spearman negativo, $r=-0,115$, o que eventualmente poderia apontar para uma relação inversamente proporcional entre estas duas variáveis, em que à medida que os indivíduos tivessem mais idade, apresentariam pontuações mais baixas na escala da FACIT – Fatigue, logo maiores níveis de fadiga (e menos qualidade de vida). No entanto, o valor da correlação está muito próximo de 0, o que aponta para uma correlação nula entre as duas variáveis. Em relação ao **género**, é possível verificar que a mediana da pontuação na escala da fadiga nos homens ($=40,0$) é inferior à das mulheres ($=42,5$) (Figura 13), o que é revelador de um maior nível de fadiga mediano nos homens em relação às mulheres; no entanto, pela aplicação do teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney, não se constata uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,932$), ou seja, não se pode afirmar que existe um efeito estatisticamente significativo do género nos níveis de fadiga sentidos pelos doentes.

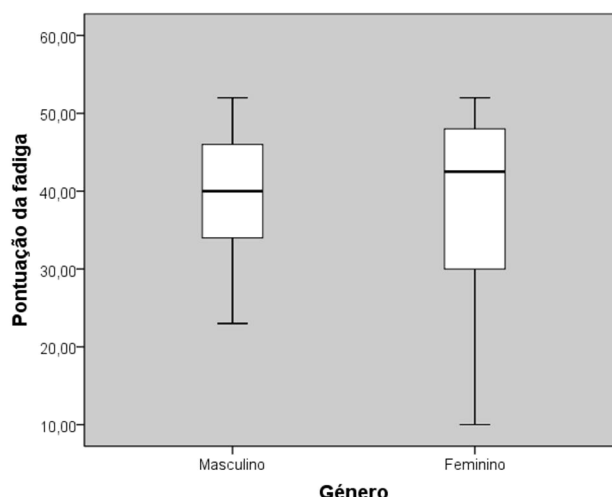


Figura 13. Pontuação da fadiga em função do gênero

No que concerne à associação entre a fadiga e o **estado civil**, e uma vez que existem frequências muito baixas de indivíduos em cada uma das categorias do estado civil que não a de “casados”, esta variável foi recodificada em duas categorias: “casados” e “não casados”, com 104 e 19 indivíduos em cada uma das categorias, respetivamente. Com recurso ao teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney, não se constatarem diferenças estatisticamente significativas nos níveis de fadiga entre os dois grupos, ou seja, o estado civil também não parece estar associado à experiência de fadiga ($p=0,769$).

A **escolaridade**, pelo baixo número de observações existente nas outras categorias que não a de “frequência do 1.º ciclo”, também foi recodificada em 2 categorias: “até ao 1.º ciclo” e “acima do 1.º ciclo”, com 74 e 49 indivíduos respetivamente. À semelhança das variáveis sociodemográficas acima referenciadas e usando o mesmo teste não paramétrico (Wilcoxon-Mann-Whitney), as habilitações literárias também não têm um efeito estatisticamente significativo sobre os níveis de fadiga sentidos pelos doentes com cancro colo-retal a realizarem tratamentos de quimioterapia paliativa ($p=0,707$).

c. Associação entre a fadiga e as variáveis clínicas

Quanto à influência das variáveis clínicas na experiência de fadiga nos doentes com cancro colo-retal, pode constatar-se que a **localização primária do cancro** (teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney), o **esquema de tratamento de quimioterapia** que os doentes estavam a receber no momento da avaliação (teste não paramétrico Kruskal-Wallis), bem como o **número de tratamentos** (coeficiente de correlação de Spearman) recebidos até ao momento, não têm uma associação estatisticamente significativa com os níveis de fadiga experienciados pelos doentes oncológicos aquando da sua participação no estudo ($p=0,74$; $p=0,93$; $p=0,273$, respetivamente).

Quanto aos **valores de hemoglobina** apresentados pelos indivíduos no momento da avaliação, pode também observar-se que apesar de haver uma ligeira tendência para os níveis de fadiga serem menores à medida que os valores de hemoglobina aumentam, o coeficiente de correlação de Spearman permite afirmar que esta associação não é estatisticamente significativa ($p=0,20$). Quando considerada a divisão dos grupos entre pacientes anémicos e não anémicos, e pela aplicação do teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney, constata-se que a **presença de anemia**, na amostra, está associada aos níveis de fadiga apresentados pelos doentes, existindo diferenças estatisticamente significativas ($p=0,029$) na mediana da pontuação da fadiga entre doentes anémicos ($=37,0$), com maiores níveis de fadiga, e não anémicos ($=42,0$), com menores níveis de fadiga (Figura 14).

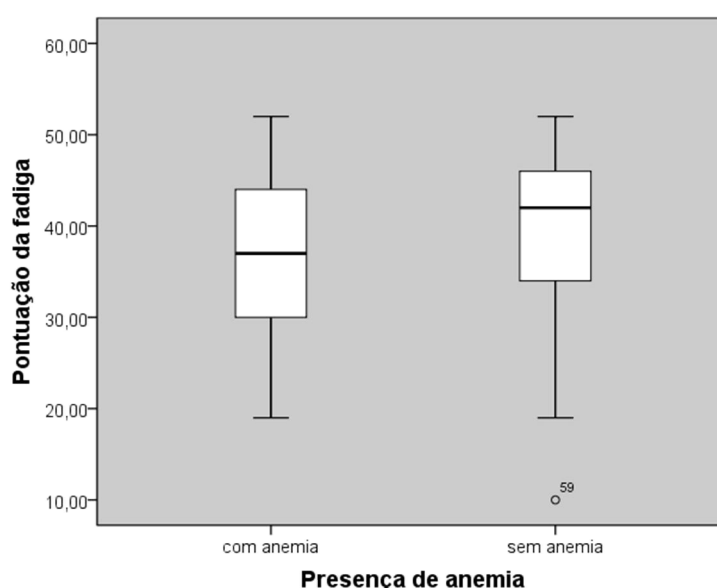


Figura 14. Pontuação da fadiga em função da presença de anemia

Na **dor**, e no sentido de manter a coerência na análise estatística efetuada, uma vez que uma grande parte da amostra pontuou “sem dor”, foi feita a recodificação da variável em duas categorias: “sem dor”, com 92 indivíduos e “com dor” (esta última inclui as três categorias: ligeira, moderada e intensa), com 30 indivíduos. A mediana da pontuação na escala da fadiga nos indivíduos com dor ($=31,5$) foi inferior à mediana da pontuação nos indivíduos sem dor ($=43,0$) (Figura 15), o que significa que as pessoas com dor, ainda que na sua maioria, tenham dor ligeira, apresentaram níveis mais elevados de fadiga do que as pessoas sem dor e esta diferença é estatisticamente significativa ($p=0,000$), através da aplicação do teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney.

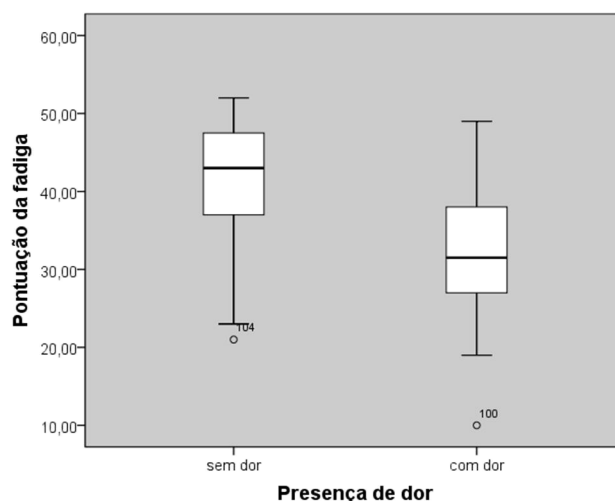


Figura 15. Pontuação da fadiga em função da presença de dor

Para descrever a associação entre o **nível de funcionalidade** e a experiência de fadiga, uma vez que apenas um indivíduo pontuou “maior tempo passado na cama” na escala do ECOG, juntou-se essa categoria à anterior “apenas realiza os autocuidados”, e criou-se uma nova categoria: “maior nível de dependência”. A variável passou, assim, a englobar apenas três categorias: “completamente ativo”, “restrição de atividades pesadas” e “maior nível de dependência”, com 39,0%, 53,7% e 7,3% dos indivíduos em cada uma das categorias, respectivamente. Pela observação da Figura 16, constata-se no imediato que os indivíduos “completamente ativos” têm uma mediana de pontuação na FACIT superior ao grupo da “restrição das atividades pesadas” (46,5 VS 37,5), que por sua vez tem uma mediana superior ao grupo com “maior nível de dependência” (37,5 VS 23,0). Isto significa que, tal como seria esperado, o grupo com maior nível de funcionalidade apresentou níveis mais baixos de fadiga e o grupo com um nível menor de funcionalidade, logo maior dependência, revelou níveis mais elevados de fadiga.

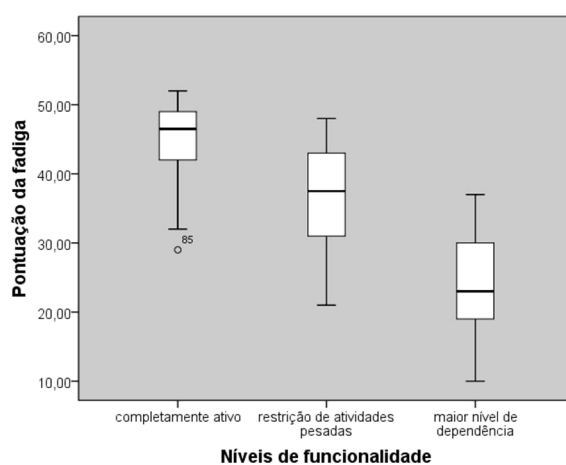


Figura 16. Pontuação da fadiga em função dos níveis de funcionalidade

Recorrendo ao teste não paramétrico para amostras independentes Kruskal Wallis Test, conclui-se que pelo menos em dois grupos de funcionalidade, há diferenças estatisticamente significativas nos níveis medianos de fadiga ($p=0,000$). Fazendo as combinações “par a par” entre os vários grupos de funcionalidade e usando o teste Wilcoxon-Mann-Whitney para duas amostras independentes, chega-se à conclusão que o nível mediano de fadiga é diferente em todas as combinações possíveis da funcionalidade ($p=0,000$). Pode, pois, afirmar-se que existe um efeito estatisticamente significativo do nível de funcionalidade dos indivíduos no nível mediano de fadiga sentido por doentes com cancro colo-retal a realizarem tratamentos de quimioterapia paliativa.

Por último, no que diz respeito aos **distúrbios de sono**, pela observação da Figura 17, verificou-se que indivíduos com boa qualidade de sono têm menores níveis de fadiga do que indivíduos com má qualidade de sono. O teste Wilcoxon-Mann-Whitney permite concluir que esta diferença nas medianas é estatisticamente significativa ($p=0,015$).

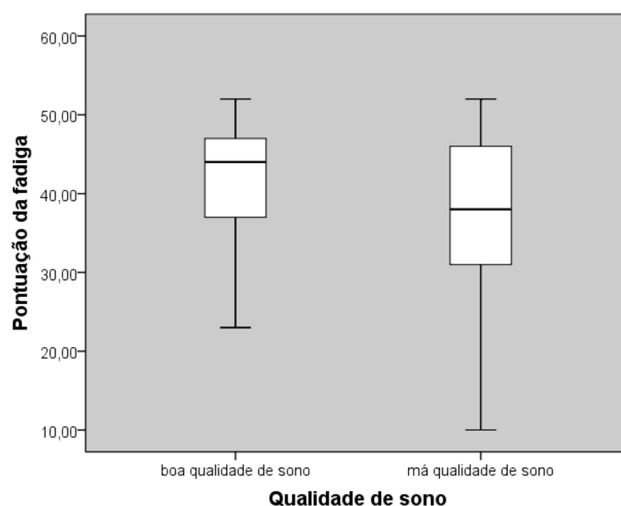


Figura 17. Pontuação da fadiga em função da qualidade de sono

d. Associação entre a fadiga e as variáveis psicossociais

Quanto à influência das variáveis psicossociais na experiência de fadiga nos doentes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia paliativa, pode constatar-se desde logo um número muito baixo de observações na categoria de baixo suporte familiar (apenas 8 indivíduos). Para além disso, pela observação da Figura 18, pode constatar-se que os valores medianos da fadiga foram aproximados entre os doentes que tomam ansiolíticos e/ou antidepressivos e os indivíduos que não recorrem a esse tipo de medicação (40,0 VS 40,5).

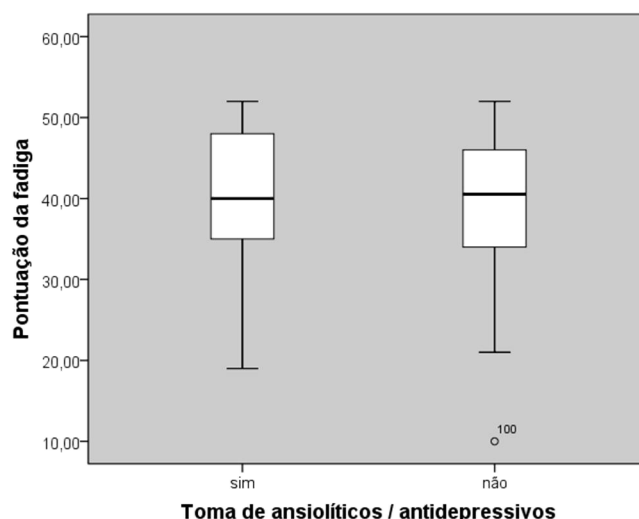


Figura 18. Pontuação da fadiga em função da toma de ansiolíticos/antidepressivos

Com base no teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, pode concluir-se que não existe associação estatisticamente significativa entre a **toma de ansiolíticos/antidepressivos**, a qualidade do **apoio familiar percebida pelo indivíduo** (da forma como foram conceptualizados neste estudo) e a experiência de fadiga.

No que diz respeito ao **sofrimento emocional** e à sua associação com a experiência de fadiga, pode ser constatado que pessoas sem sofrimento emocional apresentam valores medianos na escala de fadiga (=44) superiores aos indivíduos com possível sofrimento (=34) e com sofrimento emocional definitivo (=36,5), o que representa níveis mais baixos de fadiga nos indivíduos sem sofrimento emocional relativamente aos outros dois grupos. Através da visualização gráfica (Figura 19), também se percebe desde logo que a mediana da fadiga nos indivíduos em possível sofrimento não é muito diferente da mediana da fadiga nos indivíduos em sofrimento emocional.

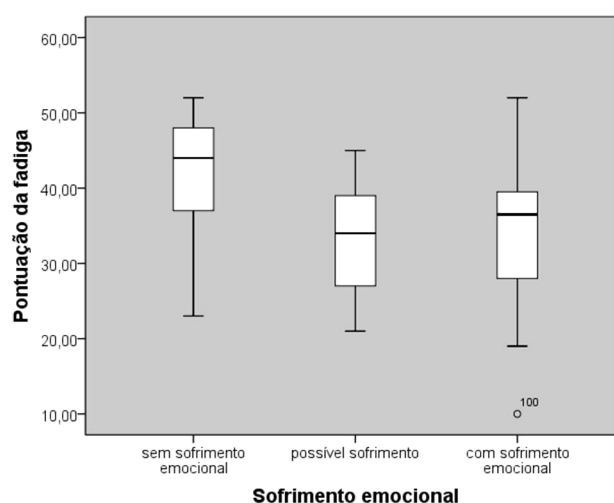


Figura 19. Pontuação da fadiga em função do sofrimento emocional

À semelhança do estado funcional, com base no teste não paramétrico para amostras independentes Kruskal Wallis Test, conclui-se que pelo menos em dois grupos distintos de sofrimento emocional, há diferenças estatisticamente significativas nos níveis medianos de fadiga ($p=0,000$). Fazendo as combinações “par a par” entre os vários grupos de *distress* e usando o teste Mann-Whitney para 2 amostras independentes, chega-se à conclusão que o nível mediano de fadiga é diferente em duas das três combinações possíveis do sofrimento emocional. Existe uma combinação (possível sofrimento e com sofrimento emocional clinicamente significativo), em que não há diferenças estatisticamente significativas nos níveis medianos de fadiga ($p=0,583$), o que comprova o observado acima, na Figura 19. Deste modo, foi realizada uma recodificação da variável sofrimento emocional, transformando-a em apenas duas categorias: sem sofrimento e com sofrimento global (junção do possível sofrimento com sofrimento emocional clinicamente significativo), com 80 e 43 observações em cada uma das categorias, respetivamente.

Deste modo, verifica-se, através do mesmo teste (Mann-Whitney) que há diferenças estatisticamente significativas nos níveis medianos de fadiga, em função do sofrimento emocional ($p=0,000$).

e. Sofrimento emocional: qual a influência?

No sentido de uma compreensão mais profunda da variável sofrimento emocional, procurou-se determinar a associação entre o sofrimento emocional e as restantes variáveis associadas à fadiga. Na realidade, o sofrimento emocional mantém uma correlação não nula e estatisticamente significativa com a perturbação de sono ($p=0,03$), com a presença de dor ($p=0,017$), com o nível de funcionalidade ($p=0,010$) e com a presença de anemia ($p=0,012$), comprovada através do coeficiente de correlação V de Cramer.

Neste sentido, e uma vez que há uma interdependência entre o sofrimento emocional e cada uma das variáveis descritas acima, torna-se fundamental perceber até que ponto, no presente estudo, o sofrimento emocional tem um efeito independente na experiência de fadiga, ou está condicionado pela presença das outras variáveis. Foi feita uma divisão da amostra (*split file*) segundo as variáveis que se encontram igualmente associadas à experiência de fadiga (sono, dor, funcionalidade e anemia), e averiguou-se se o sofrimento emocional continuava a ter impacto na mesma, através do recurso ao teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney para amostras independentes.

Em relação às variáveis sono e anemia, foi possível constatar que estas não retiram o efeito estatisticamente significativo do sofrimento emocional nos níveis de fadiga experienciados pelos doentes, isto é, o sono, a anemia e o sofrimento emocional são

variáveis que exercem a sua influência sobre a experiência de fadiga autonomamente, como aliás poderá ser comprovado na Tabela 15.

Tabela 15. Associação do sofrimento emocional com a fadiga, tendo em consideração o sono e a anemia

	Sofrimento emocional x Fadiga
Boa qualidade de sono	p=0,012*
Má qualidade de sono	p=0,000*
Com anemia	p=0,001*
Sem anemia	p=0,000

Nota. * valores significativos: $p < 0,05$

No que diz respeito à variável dor, tal como pode ser visualizado na Tabela 16, o efeito do sofrimento emocional sobre a experiência de fadiga já só é estatisticamente significativo nos casos “sem dor”. Isto significa que a dor, quando presente, retira o efeito do sofrimento emocional na experiência de fadiga dos doentes oncológicos.

Tabela 16. Associação do sofrimento emocional com a fadiga, tendo em consideração a dor

	Sofrimento emocional x Fadiga
Com dor	p=0,376
Sem dor	p=0,000*

Nota. * valores significativos: $p < 0,05$

Por fim, quanto à funcionalidade, podemos verificar que também não existe um impacto significativo do sofrimento emocional nos níveis de fadiga dos sujeitos que têm menor funcionalidade, logo um maior nível de dependência na realização das suas atividades quotidianas (Tabela 17). Isto significa que o sofrimento emocional influencia a experiência de fadiga nos casos em que os indivíduos ou estão completamente ativos ou apenas limitam a realização de atividades mais pesadas – em casos mais graves a nível de funcionalidade, o sofrimento emocional deixa de ter um efeito estatisticamente significativo no nível de fadiga sentido pelos pacientes.

Tabela 17. Associação do sofrimento emocional com a fadiga, tendo em consideração a funcionalidade

	Sofrimento emocional x Nível de funcionalidade
Completamente ativo	p=0,013*
Restrição de atividades pesadas	p=0,000*
Maior nível de dependência	p=0,248

Nota. * valores significativos: $p < 0,05$

De seguida, será feita uma reflexão e discussão dos dados obtidos na amostra em estudo, onde serão destacados os seus possíveis significados e comparados com a revisão da literatura sobre a temática.

3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A discussão dos resultados terá como linha de orientação as hipóteses formuladas anteriormente que foram especificadas de acordo com as variáveis sociodemográficas, clínicas e psicossociais.

a. A fadiga: caracterização da variável

O nível mediano de fadiga reportado pelos doentes da amostra em estudo, através do preenchimento da FACIT – Fatigue Scale, foi de 40 aproximadamente, numa escala de 0 a 52. Importa recordar que nesta escala, pontuações mais elevadas correspondem a níveis mais baixos de fadiga, e consequentemente a uma melhor qualidade de vida relacionada com a saúde nos indivíduos.

Uma vez que não existe um ponto de corte, a partir do qual a fadiga é considerada clinicamente significativa, foi feita uma comparação dos resultados obtidos neste estudo com outros estudos que usaram o mesmo instrumento. Num estudo levado a cabo por Hwang e colaboradores, a média da fadiga em doentes com cancro (27,5% dos doentes com cancro colo-retal), foi de 34,65, sendo que em doentes internados a média foi inferior à dos doentes em ambulatório, o que reflete níveis mais elevados de fadiga nos doentes internados (30,80 VS 37,34, respetivamente) (Hwang, Chang, & Kasimis, 2003).

Noutros estudos, que procuraram perceber as diferenças nos níveis de fadiga entre pacientes oncológicos e indivíduos saudáveis, chegaram à mesma conclusão: quando o instrumento da FACIT foi administrado quer a pacientes oncológicos quer a indivíduos saudáveis, os pacientes oncológicos queixavam-se de fadiga mais frequentemente do que indivíduos saudáveis e a média da intensidade da fadiga foi bastante mais elevada nos pacientes do que na população sem doença (Butt et al., 2010; Cella, Lai, et al., 2002). No estudo de Butt e colegas, a média da pontuação de fadiga em pacientes com cancro foi menor do que na população em geral (36,90 VS 46,60) (Butt et al., 2010).

Fazendo uma comparação com o presente estudo, pode verificar-se que os níveis de fadiga nos estudos anteriormente referidos foram superiores aos obtidos na presente investigação.

No estudo de Cella e colaboradores, ao analisarem-se os níveis de fadiga entre pacientes anémicos e a população sem doença, estabeleceu um ponto de corte (FACIT – Fatigue Scale=43,0), considerado o “valor ótimo” que permite a distinção entre os dois grupos

acima mencionados, com uma sensibilidade de 0,92 e especificidade de 0,69 (Cella, Lai, et al., 2002). Uma vez que os indivíduos anémicos são aqueles que relatam piores níveis de fadiga, pode-se deste modo sugerir que nos indivíduos oncológicos (anémicos e não anémicos) que obtenham pontuações abaixo do valor 43,0, a fadiga poderá ser considerada clinicamente significativa. Na amostra do presente estudo, seguindo este critério do valor de corte de 43,0, pode constatar-se que 39,8% da amostra não tem fadiga clinicamente significativa enquanto 60,2% apresenta níveis clinicamente significativos de fadiga relacionada com o cancro.

Uma vez que a FACIT – Fatigue Subscale permite avaliar os níveis de fadiga sempre associados aos níveis de anemia, a maioria dos estudos que utilizou esta escala, apresenta os resultados das duas variáveis em conjunto. Um exemplo disso é o estudo realizado por Cella e colaboradores que estabelece uma média e uma mediana dos níveis de fadiga para pacientes com cancro anémicos, não anémicos e população em geral dos Estados Unidos (Tabela 18) (Cella, Lai, et al., 2002).

Fazendo uma comparação com o presente estudo, é possível concluir que os níveis medianos de fadiga dos pacientes com cancro sem anemia (=42,0) no estudo de Cella e colaboradores (2002) são iguais aos níveis medianos dos doentes oncológicos sem anemia da presente investigação (=42,0); contudo, o mesmo não se poderá dizer em relação aos pacientes oncológicos anémicos nos dois estudos, em que os doentes anémicos da presente investigação têm uma mediana de pontuação na escala da fadiga mais elevada (=37) do que os doentes do estudo comparativo (=23) (Tabela 18); deste modo, os resultados sugerem que os doentes oncológicos portugueses com anemia revelaram menores níveis de fadiga do que os doentes oncológicos americanos anémicos.

Tabela 18. Comparação da fadiga em doentes com cancro e população sem doença nos Estados Unidos

	Cancro + anemia	Cancro sem anemia	População sem doença
Média da fadiga	23,9	40,0	43,6
Mediana da fadiga	23,0	42,0	47,0

Nota. Fonte: Adaptado de CELLA, D., LAI, J. S., CHANG, C. H., PETERMAN, A. & SLAVIN, M. 2002b. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*, 94, 533.

b. Características sociodemográficas e a sua associação com a fadiga

No presente estudo, a idade dos participantes variou entre os 31 e os 84 anos, sendo a mediana de 64 anos, o que é concordante com os artigos de revisão sobre o tema, que

indicam que a maioria dos pacientes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia têm idades superiores a 50 anos, sendo a média de idades de 65 anos (Berger, Grem, et al., 2010).

Aliás, de acordo com Kosmider e Lipton, o cancro colo-retal é pouco comum em indivíduos com menos de 50 anos (idade média de diagnóstico: 70 anos) e afeta ambos os géneros de forma semelhante, embora o retal seja mais frequente nos homens (Kosmider & Lipton, 2007).

A presente investigação apontou para uma tendência crescente nos níveis de fadiga à medida que aumenta a idade dos doentes com cancro colo-retal, contudo sem existir uma associação estatisticamente significativa, o que vai ao encontro do estudo realizado por Cella e colaboradores (Cella, Lai, et al., 2002), que refere o facto de não parecer haver uma associação estatisticamente significativa entre a idade, o género e os níveis de fadiga apresentados pelos pacientes. No entanto, a tendência que ocorre no estudo é comprovada no artigo de Butt e colaboradores, que evidencia um aumento dos níveis de fadiga com o avançar da idade e tipo de diagnóstico, em doentes com vários tipos de cancro ($p < 0,02$) (Butt et al., 2010). Por outro lado, alguns autores encontraram uma associação inversa, isto é, uma tendência para pessoas mais jovens experienciarem níveis mais significativos de fadiga (Reuter et al., 2006; Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002b). Servaes e colaboradores, no seu estudo, levantaram a hipótese das mulheres mais jovens estarem frequentemente empregadas e terem a responsabilidade de tomar conta da casa e de crianças pequenas; como ficam mais limitadas com a doença, o seu nível de fadiga aumenta (Servaes et al., 2002b). Outro estudo, com mulheres com cancro da mama, confirmou esta hipótese, de que a idade se correlaciona de forma significativa com a fadiga, sendo que pessoas mais jovens experienciam níveis mais elevados de fadiga ($p = 0,01$) (Profand, 2004).

A maior prevalência do género na amostra em estudo foi o género masculino (69%) e o estado civil foi o de casado (85%), à semelhança do estudo realizado em 2012 por Mota e colaboradores, com doentes com cancro colo-retal em ambulatório, em que houve uma ligeira predominância de doentes do género masculino, casados, e a média de idades da amostra em estudo foi de 60 anos, com variação entre os 28 e os 84 anos (Mota et al., 2012).

No que diz respeito ao género, estado civil, escolaridade e distrito de residência, não se verificaram associações estatisticamente significativas entre cada uma destas variáveis e os níveis de fadiga experienciados pelos doentes, à semelhança do que acontece noutros estudos (Mota et al., 2012). Contudo, dados provenientes de outras investigações infirmam a ausência de associação, como por exemplo, um estudo de coorte com doentes com cancro retal, onde se constatou que as doentes do género feminino

apresentam uma maior risco de fadiga, e outro estudo em que idades mais jovens constituíram fatores preditores da fadiga, em doentes com cancro colo-retal, um ano após o diagnóstico (Arndt, Merx, Stegmaier, Ziegler, & Brenner, 2004; Schmidt, Bestmann, Kuchler, Longo, & Kremer, 2005).

c. Variáveis clínicas e a sua associação com a fadiga

De acordo com a revisão da literatura sobre a temática, não existem associações consistentes entre a fadiga e características clínicas relacionadas com a doença e o tipo de tratamentos; apesar de ser descrita uma forte tendência de alguns fatores biomédicos como causas de fadiga (por exemplo, a anemia), o mecanismo subjacente a essa associação ainda permanece desconhecido (Reuter et al., 2006).

Na realidade, na presente investigação, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a fadiga e as seguintes variáveis clínicas: localização primária do cancro, esquema de tratamento de quimioterapia e número de tratamentos recebidos até ao momento, o que infirma a hipótese 4.

Também no estudo de Hwang e colaboradores, não foi encontrada diferença nos níveis de fadiga sentidos por doentes oncológicos, entre diferentes grupos de tratamento (Hwang, Chang, & Kasimis, 2003).

No estudo levado a cabo por Mota e colegas, com doentes com cancro colo-retal, verificou-se que para além das variáveis sociodemográficas, as variáveis clínicas, como a localização primária do cancro, tratamentos médicos, níveis de hemoglobina, uso de ansiolíticos/antidepressivos, entre outras variáveis, não se relacionavam com a fadiga – tal como aconteceu no presente estudo (Mota et al., 2012).

No que diz respeito aos níveis de hemoglobina, percebeu-se na amostra em estudo, uma tendência para uma diminuição dos níveis de fadiga em pacientes com níveis mais elevados de hemoglobina, o que vai no sentido da hipótese 2; contudo, na presente investigação, não existe relevância estatística significativa. Cella e colaboradores constatarem no seu estudo que os pacientes oncológicos com maiores níveis de hemoglobina tinham níveis menos severos de fadiga do que pacientes com níveis mais baixos de hemoglobina, mas ainda assim experienciavam maior fadiga do que a população geral (sem cancro) dos Estados Unidos. Quando comparados os níveis de fadiga dentro do grupo dos pacientes oncológicos anémicos, os autores constatarem que o grau de anemia (leve, moderado ou grave) era um preditor dos níveis de fadiga experienciados pelos doentes ($p < 0,001$), ainda que as diferenças entre grupos não fossem dramaticamente distintas (Cella, Lai, et al., 2002).

Na verdade, a importância da anemia na experiência de fadiga é bem conhecida e é um dos fatores que mais se tem em conta na decisão para a realização de tratamentos. Tem

sido proposto que níveis de hemoglobina iguais ou superiores a 12 mg/dl são necessários para minimizar a fadiga relacionada com a anemia e otimizar a qualidade de vida em pacientes a receberem tratamentos de quimioterapia (Sabbatini, 2000). Contudo, ainda existe falta de evidência forte que suporte a correlação entre anemia e fadiga, em doentes com cancro avançado (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003). Stone e colaboradores sugeriram inclusive que a fadiga poderá estar mais associada com as mudanças nos níveis de hemoglobina num mesmo doente do que com os níveis de hemoglobina, por si só (Stone, Richards, & A'Hern, 2000).

Os resultados do presente estudo reforçam, no entanto, o papel significativo da anemia na experiência de fadiga, confirmando-se a hipótese 3, ou seja, existe uma associação estatisticamente significativa entre a presença de anemia e os níveis de fadiga apresentados pelos doentes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia paliativa.

Apesar da presença e extensão da anemia estarem associadas com o grau de fadiga relatado pelos pacientes, a fadiga pode ser na mesma encontrada em indivíduos não anémicos. Tudo isto é indicativo de que a anemia não é a única variável a contribuir para os níveis de fadiga apresentados pelos doentes. Estudos futuros serão necessários para explorar melhor o papel da anemia na FRC, em tratamentos paliativos (Cella, Lai, et al., 2002).

Relativamente ao nível de funcionalidade dos doentes, foi possível verificar que quanto mais ativo estiver um indivíduo (melhor estado funcional), menores são os níveis de fadiga experienciados pelo mesmo, o que parece lógico, uma vez que a fadiga é uma síndrome deletério que provoca muito mal-estar nos indivíduos e lhes limita a capacidade de realizarem as suas atividades normais, provocando maior dependência relativamente aos outros. Existe um efeito estatisticamente significativo do estado global dos indivíduos na experiência de fadiga dos doentes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia paliativa, o que está de acordo com a hipótese 1. Este efeito é comprovado pelas diferenças nas pontuações de fadiga entre os três grupos distintos de funcionalidade (mediana completamente ativos=46,5; mediana restrição de atividades pesadas=37,5; mediana maior nível de dependência=23,0), superiores a 2,7 (diferença a partir da qual se poderá considerar uma diferença clinicamente significativa nos níveis de fadiga) (Cella, Eton, et al., 2002), o que é indicativo de que os três grupos de funcionalidade têm níveis medianos de fadiga, clinica e significativamente diferentes entre si.

No que concerne à associação da fadiga com a dor, os resultados obtidos na amostra em estudo confirmam a hipótese 5, demonstrando uma associação estatisticamente significativa e positiva entre a presença de dor e os níveis de fadiga experienciados pelos doentes.

Outros estudos referem que a fadiga e a dor são variáveis diretamente associadas, ou seja, a presença de dor implica invariavelmente a presença de fadiga e vice-versa (Aktas et al., 2010). Chang e colaboradores num estudo sobre qualidade de vida em doentes oncológicos, constataram que os pacientes com uma intensidade de dor moderada tinham 2,3 vezes maior risco relativo para o desenvolvimento de fadiga do que pacientes sem esses níveis de dor (Chang, Hwang, Feuerman, & Kasimis, 2000).

O sono tem sido outra das variáveis apontadas como sendo das principais, na sua associação com a fadiga, e a presente investigação vai ao encontro do formulado na hipótese 6, evidenciando que a má qualidade de sono influencia negativamente os níveis de fadiga apresentados pelos doentes. Vena, na sua tese de doutoramento sobre padrões de sono em doentes com cancro do pulmão e cancro colo-retal, logo constatou que os padrões de sono em doentes oncológicos são claramente mais disruptivos do que em indivíduos sem doença e os fatores que poderão estar a contribuir para a má qualidade de sono poderão ser vários: sintomas depressivos, saúde mental, mau estado global e funcional do doente, fadiga e fatores relacionados com o tratamento (Vena, 2004). Estas conclusões comprovam aquilo que vem sido dito – os sintomas exercem influência bidirecional uns sobre os outros, ocorrendo concomitantemente, em *clusters*.

Objetivamente, a maioria dos doentes oncológicos queixa-se da má qualidade de sono que tem durante a noite e as evidências científicas vão neste sentido, de que o sono apresenta um padrão disruptivo nestes doentes, a que se poderá ficar a dever a diversas causas. Uma das revisões realizadas neste assunto concluiu que algum grau de fadiga relacionada com o cancro apresentado pelos doentes oncológicos durante o dia se poderá relacionar com a qualidade e quantidade de sono durante a noite. Diferentes componentes ou dimensões da fadiga (física, cognitiva/atencional, emocional/afetiva) estão assim associadas a uma qualidade de sono disruptiva e a ritmos dessincronizados de sono/despertar (Ancoli-Israel et al., 2001). Segundo a revisão realizada por Profand, a falta de qualidade no sono (sono não recuperador) reflete-se não só na expressão de fadiga, como também na qualidade de vida dos pacientes e na sua tolerância aos tratamentos; a má qualidade de sono poderá ainda influenciar o desenvolvimento de perturbações de humor e depressão clínica. Para além disso, a fadiga e os padrões de sono disruptivos parecem persistir após o término dos tratamentos (Profand, 2004).

Dados de outros estudos vão nesta direção, afirmando uma associação significativa entre a severidade de fadiga e mudanças nos padrões de sono dos pacientes sujeitos aos tratamentos de quimioterapia (Hwang, Chang, & Kasimis, 2003).

Vários estudos documentaram correlação entre fadiga e insónia, sendo que a insónia pode causar ou exacerbar a fadiga relacionada com o cancro. As perturbações de sono podem ainda ser mediadores clinicamente importantes entre a dor e a fadiga. E na base

das perturbações de sono poderão estar outras influências, como a ansiedade, a depressão e a dispneia. (Aktas et al., 2010; Broeckel et al., 1998).

d. Variáveis psicossociais e a sua associação com a fadiga

A associação significativa entre os sintomas psicológicos, como a depressão, e a experiência de fadiga é muito bem reconhecida em toda a investigação sobre a fadiga (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003).

Na verdade, revisões de estudos que procuraram conhecer mais da associação entre fadiga e depressão, encontraram nesta associação a magnitude mais elevada de todas as correlações de fadiga (Hotopf, 2004). A correlação foi encontrada em amostras bastante abrangentes de pacientes com vários tipos de cancro. Por exemplo, num estudo levado a cabo por Reuter e colaboradores, com mulheres com cancro da mama, a depressão foi o fator com uma associação mais forte com a fadiga; a dor e a idade também se encontravam correlacionadas com a fadiga, sendo que na idade o efeito foi inverso (Reuter et al., 2006).

O estudo em curso não constitui exceção. De facto, a perturbação emocional (nomeadamente a ansiedade e depressão), quando presente, tem um efeito estatisticamente significativo e negativo nos níveis de fadiga sentidos pelos doentes, provocando a diminuição da sua qualidade de vida, tal como defendido na hipótese 7.

Como referido anteriormente, a associação entre a depressão e a fadiga é complexa. Vários estudos têm encontrado uma forte associação entre ambos os sintomas, com correlações moderadas a altas, que variam entre 0,35 e 0,80 (Reuter et al., 2006; Reuter & Harter, 2004). Esta associação poderá ser melhor explicada por outros sintomas que se sobrepõem, especialmente a tristeza (dimensão afetiva) e falta de concentração (dimensão cognitiva), consideradas na síndrome multidimensional da fadiga e simultaneamente no diagnóstico de depressão (Reuter & Harter, 2004).

Numa revisão bastante abrangente realizada por Brown e Kroenke, com 59 estudos, envolvendo vários tipos de cancro, a maioria demonstrou uma correlação significativa da fadiga com a ansiedade e depressão, sendo que a depressão foi demonstrada em mais estudos e teve um coeficiente de correlação mais forte (Brown & Kroenke, 2009). Estes resultados apoiam o observado no presente estudo, bem como as conclusões de revisões anteriores interessadas em conhecer melhor os fatores associados à FRC (Brown & Kroenke, 2009; Donovan & Jacobsen, 2007; Jacobsen, Donovan, & Weitzner, 2003).

Os estudos longitudinais incluídos na revisão de Brown e Kroenke, que fizeram uma avaliação da fadiga, depressão e ansiedade em diferentes momentos do tempo,

forneceam suporte adicional para uma interdependência entre os três sintomas, sem uma direção de causalidade definida (Brown & Kroenke, 2009).

Estando o sofrimento emocional fortemente associado à experiência de fadiga, o efeito da toma de ansiolíticos/antidepressivos na experiência de fadiga constituiu também uma área de interesse, e por isso, foi uma variável tida em consideração no presente estudo. Os resultados foram, contudo, inconclusivos, pois não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a toma de medicação e a experiência de fadiga.

Conscientes da coexistência das várias variáveis num mesmo sujeito e da influência mútua que umas exercem sobre as outras, tentou-se perceber com mais detalhe o efeito autónomo do sofrimento emocional na experiência de fadiga, nomeadamente em relação às variáveis onde foi encontrada uma associação estatisticamente significativa com a fadiga, como são: perturbação de sono, dor, anemia e nível de funcionalidade.

Os estudos têm procurado identificar uma relação de causa-efeito entre o sofrimento emocional e a fadiga, mas não existe consenso quanto a esta questão. Um estudo levado a cabo por Brown e colaboradores comprovou a forte associação que existe entre a depressão e a fadiga, mas não encontraram uma direcionalidade entre a fadiga e a depressão, sugerindo deste modo que nenhum dos sintomas precede ou prediz o outro (Brown et al., 2012). O que parece claro e inegável é de que existe uma forte correlação positiva entre a fadiga relacionada com o cancro e o sofrimento emocional, tal como é verificado neste estudo, e de que a elevada taxa de comorbilidade entre ambos é prejudicial para o indivíduo (Mota et al., 2012). A implicação clínica desta conclusão é de que os tratamentos específicos para a depressão podem não ser suficientes para tratar a fadiga relacionada com o cancro e por sua vez, serão necessárias intervenções que tratem quer a fadiga quer a depressão como um *cluster* de sintomas (tratamentos devem ser efetivos para ambos os sintomas), numa relação bidirecional, como uma terapia combinada do tratamento específico da fadiga com o tratamento específico da depressão. No entanto, a NCCN desaconselha o uso de antidepressivos no tratamento da FRC (Berger et al., 2013).

Jacobsen e colaboradores sugeriram inclusive um terceiro conjunto de fatores que poderão estar na base de ambos os sintomas (fadiga e depressão), no contexto oncológico, entre os quais: certos tipos de tratamentos, níveis aumentados de citocinas pro-inflamatórias e certos tipos de cancro (Bower, 2007; Jacobsen, Donovan, & Weitzner, 2003).

e. A fadiga como um *cluster* de sintomas

A presença de *clusters* de sintomas na experiência oncológica representa um caminho muito importante clinicamente na identificação de novas estratégias terapêuticas que possam ser eficazes no tratamento de vários sintomas simultaneamente.

Uma revisão sistemática de estudos procurou compreender com mais acuidade a existência de *clusters* de sintomas na doença oncológica, e concluiu que há vários sintomas no cancro que ocorrem concomitantemente e por isso a existência de *clusters* de sintomas é uma realidade. Foram identificados dois conjuntos de *clusters*, com relevância estatística e com a fadiga como variável comum: fadiga – dor, fadiga - dor – perturbação de sono e um *cluster* apenas com relevância clínica: depressão – fadiga – dor, mas sem expressão estatística significativa (Aktas et al., 2010). Contudo, foram encontradas correlações significativas da fadiga com a dor e perturbação de humor em pacientes com cancro da mama e do pulmão; no entanto esta relação ainda é controversa. Indivíduos com dor, devido aos seus efeitos adversos no humor e funcionamento físico, estão mais predispostos para o desenvolvimento de sintomas depressivos. Depressão, fadiga e dor são variáveis significativamente correlacionadas umas com as outras e com o estado global dos indivíduos em doentes com cancro da mama (Aktas et al., 2010; Reuter et al., 2006; Thornton, Andersen, & Blakely, 2010). Revisões sistemáticas têm demonstrado que a dor está presente em mais de metade dos pacientes com cancro e a depressão está presente de um quarto a um terço dos pacientes (Brown et al., 2012).

A frequência e intensidade com que os *clusters* de sintomas acontecem varia muito, de acordo com as características individuais dos pacientes e de acordo com a natureza da própria doença.

Estudos de correlação demonstraram que o sofrimento emocional e a dor estavam moderadamente associados em pacientes oncológicos - na realidade do presente estudo, o sofrimento emocional manteve uma correlação não nula e estatisticamente significativa não apenas com a dor mas também com a perturbação de sono, nível de funcionalidade e presença de anemia.

Numa análise mais aprofundada da correlação do sofrimento emocional com a fadiga, no sentido de perceber a independência da associação relativamente à dor, perturbação de sono, nível de funcionalidade e presença de anemia, verificou-se que o sofrimento emocional apenas era um preditor independente da fadiga, relativamente ao sono e anemia. A dor e o nível de funcionalidade tiram o efeito do sofrimento emocional na experiência de fadiga dos doentes oncológicos. Esta conclusão é reafirmada noutro estudo, onde se verifica que após um tratamento anti-tumoral, os pacientes apresentam

níveis mais severos de fadiga, um estado global bastante débil, com mais sintomas depressivos. Foi proposto, nesse estudo, que o nível de funcionalidade pode ser um mediador entre o sofrimento emocional e a fadiga (Barsevick, Dudley, & Beck, 2006).

A identificação de *clusters* torna-se, por isso, bastante útil no delineamento de intervenções eficazes, orientadas para um diagnóstico mais preciso dos sintomas relacionados com a fadiga e consequente gestão dos mesmos, com vista a uma melhor qualidade de vida do doente oncológico (Aktas et al., 2010).

Hwang e colaboradores, num estudo realizado sobre os preditores independentes da fadiga clinicamente significativa, concluíram que: o uso de analgésicos para controlo da dor (dimensão situacional – marcador para a presença de dor), níveis de hemoglobina (dimensão biomédica), sonolência, dispneia, falta de apetite (dimensões físicas do sintoma), bem como os pacientes se sentirem tristes ou irritáveis (dimensões psicológicas do sintoma) foram os preditores unidimensionais estatisticamente significativos da experiência de fadiga. Quando considerados todos os preditores num modelo multidimensional, ambas as dimensões físicas e psicológicas predizem a experiência de fadiga, de forma autónoma e independente, com um grau elevado de associação que se sobrepõe às outras variáveis (Hwang, Chang, & Kasimis, 2003), à semelhança do que acontece no presente estudo relativamente à variável do sofrimento emocional. No entanto, neste estudo, o sofrimento emocional não se sobrepõe à dor nem à funcionalidade, nas situações em que estas se tornam incapacitantes para o indivíduo e interferem significativamente na qualidade e natureza das suas atividades do dia-a-dia.

Um estudo, com uma amostra de doentes com cancro colo-retal, concluiu que o estado global do doente, as perturbações de sono e a depressão eram os fatores de risco mais predominantes para o desenvolvimento de fadiga. As pontuações médias na perturbação de sono e depressão entre pacientes “fatigados” eram mais elevadas do que em pacientes “não fatigados”; da mesma forma, o estado funcional dos indivíduos era pior nos indivíduos fatigados do que em sujeitos não fatigados (Mota et al., 2012). A conclusão a que chegaram no estudo é que se estes três fatores de risco estiverem presentes num indivíduo, em determinado momento (estado global do doente, perturbações de sono e depressão), a probabilidade do indivíduo desenvolver fadiga é de cerca de 80%; se nenhum fator estiver presente, a probabilidade de ocorrência de fadiga decai para 0,8%. A depressão quadruplica o risco do doente oncológico vir a desenvolver fadiga; a perturbação de sono e o estado funcional triplicam essa probabilidade, comparativamente a doentes oncológicos que não têm diagnosticadas estas perturbações (depressão, distúrbio de sono e estado funcional) (Mota et al., 2012).

Vários outros estudos em diferentes cenários, como doentes com neoplasias hematológicas ou doentes com cancro do pulmão em estado avançado, também

identificaram o estado global dos doentes, a dor, a depressão, as alterações de sono, entre outros, como fatores associados à fadiga (Brown, McMillan, & Milroy, 2005; Dimeo et al., 2004).

Em concordância com outros dados que examinaram variáveis relacionadas com a fadiga em várias populações com cancro (Okuyama et al., 2001; Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002a), Bower e colaboradores, num estudo que envolveu cerca de 2000 mulheres com cancro da mama, constatou que a dor, a depressão e a perturbação de sono foram os fatores que mais contribuíram para a maior variação na experiência de fadiga de longa duração sentida pelas doentes (Bower et al., 2000).

Estes dados são muito similares aos obtidos na presente investigação, que apenas acrescentou a anemia e o nível de funcionalidade como fatores significativamente associados à fadiga. E este dado é comprovado no artigo de Reuter que refere que a fadiga persistente interfere muitas vezes com o nível de funcionamento diário do doente oncológico (Reuter et al., 2006).

Um outro estudo, com o mesmo objetivo de investigação, examinou a associação de vários parâmetros biomédicos e físicos com os níveis de fadiga, numa amostra heterogénea de pacientes com cancro e concluiu que para além da depressão, a dor era o único preditor independente da fadiga (Hwang, Chang, Rue, et al., 2003).

Para além disso, Profant, na sua tese de doutoramento, corroborou a forte associação entre dor, depressão, queixas de sono e níveis de fadiga experienciados por mulheres com cancro da mama (Profand, 2004). Num outro estudo, com a mesma patologia, mas em doença metastizada, os resultados apontaram no mesmo sentido: doentes com elevado nível de *distress*, também relataram fadiga clinicamente significativa e perturbações de sono, com 70% de decréscimo na qualidade de sono, sendo que apenas 29% dos doentes com sintomas de ansiedade ou de depressão relevantes, acediam aos serviços de saúde mental (Mosher & Duhamel, 2012).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sistematizando a informação, após uma descrição das variáveis estudadas e procurando perceber a sua associação com a experiência de fadiga vivenciada pelos doentes da amostra em estudo, é possível concluir que são cinco as variáveis que estabelecem uma associação significativa com a fadiga em doentes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia paliativa: a presença de dor, o nível funcionalidade, a perturbação de sono, a presença de anemia e o *distress* emocional.

As principais conclusões do estudo são as seguintes:

- A dor e a fadiga não são variáveis independentes, sendo que a dor tem um efeito estatisticamente significativo nos níveis de fadiga sentidos pelos doentes.
- Existe um efeito estatisticamente significativo do estado global dos indivíduos na experiência de fadiga, sendo que quanto mais ativo for um indivíduo no seu dia-a-dia, menores são os níveis de fadiga apresentados.
- A perturbação de sono influencia negativamente os níveis de fadiga dos doentes, diminuindo assim a sua qualidade de vida.
- Indivíduos anémicos experienciam maiores níveis de fadiga do que indivíduos não anémicos, com diferenças estatisticamente significativas.
- O sofrimento emocional e a fadiga não são variáveis independentes, havendo um efeito estatisticamente significativo do sofrimento emocional no aumento dos níveis de fadiga sentidos pelos doentes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia paliativa.

Algumas limitações ao presente estudo podem ser apontadas: o carácter transversal da presente investigação; a não standardização da amostra e o facto da mesma ser não aleatória; a falta de dados relativos aos sintomas gastrointestinais (náuseas e vómitos, por exemplo) também poderá ser uma limitação, pois de acordo com Aktas e colaboradores, em casos de cancro avançado, este tipo de sintomas ocorrem concomitantemente, fruto da toma de opiáceos e dos tratamentos de quimioterapia (Aktas et al., 2010). Também seria desejável a inclusão de pacientes com cancro colo-retal internados, no sentido de conhecer qual o comportamento dos fatores de risco e preditores de fadiga nesta população.

O facto deste estudo ser de natureza transversal, com análises estatísticas de âmbito correlacional, não permite que sejam realizadas inferências causais, ou seja, não é possível estabelecerem-se conclusões que reportem à direcção da causalidade das diferentes variáveis associadas à fadiga. Serão necessários estudos em populações com tamanhos de amostras suficientes, com medidas mais robustas, de carácter longitudinal e com análises estatísticas mais sofisticadas que possam fornecer informação mais objetiva. Esta deverá centrar-se na avaliação da evolução da sintomatologia ao longo do tempo, no sentido de captarem sintomas dentro de cada ciclo de quimioterapia (em momentos específicos) e ao longo de todo o tratamento (Patrick et al., 2003). As estimativas serão necessárias também para subgrupos de pacientes e sobreviventes, dentro do seu contexto sociodemográfico, médico e tendo em consideração determinadas características, como a idade, género, raça, grupo étnico a que pertencem, cultura, tipo de cancro, estadió do mesmo ao diagnóstico e tempo de tratamento. Estudos de incidência deverão ser conduzidos para fornecerem aos clínicos informações relevantes e

referentes à probabilidade de ocorrência, gravidade e duração dos sintomas relacionados com o cancro, desde o seu diagnóstico (Patrick et al., 2003).

A investigação neste domínio teria muito a ganhar se os instrumentos que avaliam a fadiga fossem reduzidos para aqueles que estão bem validados para a população portuguesa, de forma a avaliarem a fadiga com precisão e distinguindo-a da depressão e da fadiga comum, “reversível” presente em sujeitos não doentes.

Apesar da FACIT ser um instrumento robusto, bastante completo e com propriedades psicométricas muito boas na população oncológica portuguesa, uma das principais barreiras à implementação clínica do questionário encontra-se precisamente na dificuldade em interpretar as pontuações obtidas dos pacientes com cancro, fazendo a respetiva distinção dos dois tipos de fadiga. O facto de serem só aplicados os treze itens da subescala da fadiga limitou um pouco a abordagem a um conceito unidimensional da variável (dimensões físicas avaliadas). Deste modo, a associação com os aspetos afetivos e cognitivos da fadiga carece de futura investigação.

Existe por isso, a necessidade, da implementação de um estudo que faça uma comparação dos níveis de fadiga, dor e depressão da população oncológica (sintomas mais comuns na experiência oncológica) relativamente à população não oncológica, considerada saudável.

Grupos de controlo constituídos por indivíduos saudáveis (sem doença oncológica), indivíduos apenas com fadiga ou depressão/ansiedade, ou ainda pacientes com outras comorbilidades clínicas poderão enriquecer a nossa compreensão sobre a natureza da associação entre as diferentes dimensões.

Outro aspeto que parece ser relevante é a necessidade de existirem revisões que comparem estudos que usaram metodologia simplificada de “screening” dos sintomas com outros que usaram metodologias mais complexas, no sentido da investigação poder responder a determinadas questões de onde, quando, com que frequência e por quem os instrumentos são melhor aplicados e usados. Para isso, será também necessário que a investigação se centre em populações com diagnósticos mais homogéneos (apenas com um tipo de cancro) e com os mesmos tipos de tratamentos, para que as diferenças nas manifestações clínicas da sintomatologia possam ser desde logo identificadas, sem outras variáveis a influenciar (Brant et al., 2011).

O presente estudo foi pertinente na identificação dos fatores associados à fadiga relacionada com o cancro, tendo sido aprofundada a associação da mesma com o sofrimento emocional, e sugerida a importância de um conhecimento mais detalhado deste fenómeno, numa população muito específica: doentes com cancro colo-retal, onde não se encontraram muitos estudos na revisão bibliográfica sobre a temática.

Idealmente, os dados do presente estudo deveriam ser replicados em amostras maiores que permitissem uma maior generalização dos resultados, em função de outras variáveis consideradas importantes na mediação entre o sofrimento emocional e a fadiga relacionada com o cancro. Os pacientes com cancro colo-retal precisam de ser avaliados logo desde o seu diagnóstico e em intervalos regulares, no que diz respeito aos sintomas mais frequentes e que provocam maior nível de *distress*, como a fadiga e os distúrbios de sono. Quando os níveis de fadiga são elevados, um novo desafio é colocado aos profissionais de saúde – os doentes precisam de ser elucidados e educados para determinadas intervenções que são recomendadas pelo NCCN (descritas acima) e que parecem ser efetivas na resolução das suas queixas mais significativas.

Apesar das limitações apontadas acima, pode considerar-se, com base na força das associações presente neste estudo, que os resultados obtidos poderão ser generalizados a outras populações oncológicas, em Portugal e outros países, uma vez que os doentes avaliados mostraram um perfil similar aos doentes incluídos em estudos internacionais, no que diz respeito às variáveis sociodemográficas e algumas clínicas (Mota et al., 2012). Da revisão que foi feita nesta temática, tudo indica que foi a primeira vez que em Portugal se procurou conhecer a prevalência de fadiga em doentes com cancro colo-retal em tratamentos de quimioterapia paliativa, bem como os fatores associados à mesma.

Ao demonstrar a prevalência de fadiga e do sofrimento emocional, assim como de outras variáveis associadas, durante os tratamentos de quimioterapia paliativa em doentes com cancro colo-retal, salienta-se a importância da equipa de saúde na identificação, diagnóstico, planeamento, intervenção e avaliação dos doentes com risco aumentado de desenvolver tais sintomas.

Os resultados empíricos obtidos neste estudo podem ser aplicados, deste modo, com bastante facilidade ao contexto clínico pois ajudam os profissionais de saúde na identificação dos pacientes em risco para o desenvolvimento de fadiga e na avaliação dos sintomas passíveis de tratamento. Só dando esse passo, se poderá partir para o delineamento de estratégias de intervenção para a gestão dos sintomas e consequente redução da fadiga, melhorando qualitativamente o estado global do doente oncológico – este será um campo de conhecimento a ser aprofundado num futuro próximo.

No momento atual, o desafio passa por aumentar a consciência dos profissionais de saúde sobre a importância de um maior reconhecimento e de uma abordagem ativa no que diz respeito aos fatores associados à fadiga relacionada com o cancro.

O uso pelo profissional de saúde de instrumentos breves e de fácil aplicação deverão ser incorporados nas práticas médicas correntes, com vista a uma monitorização dos sintomas (tais como fadiga, dor, perturbação de sono e sofrimento emocional) e a um planeamento mais eficaz das intervenções, que poderá passar por envolver/referenciar

outros profissionais de saúde. O papel do psicólogo é também, por isso, imprescindível, não só na intervenção psicoterapêutica com os doentes oncológicos, como na ajuda prestada a outros profissionais de saúde para que estes possam estar em sintonia com os sinais de sofrimento clínico dos pacientes. Para alguns doentes, a psicoterapia poderá ser necessária e deverá ser uma das opções disponíveis (Pereira et al., 2012).

No entanto, existem evidências claras de que a depressão e fadiga têm sido subvalorizadas (na deteção e intervenção) nos contextos clínicos e de saúde (Traeger et al., 2011).

As intervenções psicológicas assumem, por isso, um papel relevante uma vez que o sofrimento emocional é uma variável forte que “concorre” com a fadiga e se correlaciona positivamente com ela. Sendo o sofrimento emocional suscetível de mudança, intervenções efetivas na redução de fadiga deverão contemplar, não só esta variável, como também o nível de funcionalidade, a perturbação de sono, a dor e a anemia, a par de outras variáveis, com o objetivo de restabelecer algum equilíbrio emocional e qualidade de vida ao doente oncológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aktas, A., Walsh, D., & Rybicki, L. (2010). Symptom clusters: myth or reality? *Palliat Med*, 24(4), 373-385. doi: 10.1177/0269216310367842
- Almeida, L. S., & Freire, T. (2000). *Metodologia da Investigação em Psicologia e Educação* (2.^a ed.). Braga: Psiquilíbrios.
- Ancoli-Israel, S., Moore, P. J., & Jones, V. (2001). The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 10(4), 245-255. doi: DOI 10.1046/j.1365-2354.2001.00263.x
- Anderson, J. A. (1994). *Sleep and fatigue in cancer patients, receiving chemotherapy*. (Master), University of Arizona, Arizona.
- Aprile, G., Ramoni, M., Keefe, D., & Sonis, S. (2008). Application of distance matrices to define associations between acute toxicities in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer*, 112(2), 284-292. doi: Doi 10.1002/Cncr.23182
- Armes, J., Chalder, T., Addington-Hall, J., Richardson, A., & Hotopf, M. (2007). A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a brief, behaviorally oriented intervention for cancer-related fatigue. *Cancer*, 110(6), 1385-1395. doi: 10.1002/cncr.22923
- Arndt, V., Merx, H., Stegmaier, C., Ziegler, H., & Brenner, H. (2004). Quality of life in patients with colorectal cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a population-based study. *J Clin Oncol*, 22(23), 4829-4836. doi: 10.1200/JCO.2004.02.018
- Association, A. S. D. (1997). *International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual* (A. S. D. Association Ed.): Rochester.
- Barsevick, A. M., Dudley, W. N., & Beck, S. L. (2006). Cancer-related fatigue, depressive symptoms, and functional status: a mediation model. *Nurs Res*, 55(5), 366-372.
- Basbaum, A. I., & Jessel, T. M. (2000). The perception of pain. In McGraw-Hill (Ed.), *Principles of Neuroscience* (4^a ed., pp. 472-491). New York.
- Beck, S. L., & Schwartz, A. (2000). *Unrelieved pain contributes to fatigue and insomnia*. Paper presented at the Podium presentation at the Oncology Nursing Society's 25th References Congress, San Antonio.
- Berger, A. M., Abernethy, A. P., Atkinson, A., Breitbart, W. S., Brothers, B., & Cella, D. (2013). Cancer-Related Fatigue. *National Comprehensive Cancer Network, versão 1*.
- Berger, A. M., Grem, J. L., Visovsky, C., Marunda, H. A., & Yurkovich, J. M. (2010). Fatigue and other variables during adjuvant chemotherapy for colon and rectal cancer. *Oncol Nurs Forum*, 37(6), E359-369. doi: 10.1188/10.ONF.E359-E369
- Berger, A. M., Parker, K. P., Young-McCaughan, S., Mallory, G. A., Barsevick, A. M., Beck, S. L., . . . Hall, M. (2005). Sleep wake disturbances in people with cancer and their caregivers: state of the science. *Oncol Nurs Forum*, 32(6), E98-126. doi: 10.1188/05.ONF.E98-E126
- Berger, A. M., Wielgus, K., Hertzog, M., Fischer, P., & Farr, L. (2010). Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 18(1), 105-114. doi: DOI 10.1007/s00520-009-0636-0
- Bertolazi, A. N. (2008). *Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: Escala de sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh* (Master), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Blesch, K. S., Paice, J. A., Wickham, R., Harte, N., Schnoor, D. K., Purl, S., . . . et al. (1991). Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol Nurs Forum*, 18(1), 81-87.
- Bower, J. E. (2007). Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behaviour and Immunity*, 21(7), 863-871. doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.013

- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*, 18(4), 743-753.
- Brant, J. M., Beck, S. L., Dudley, W. N., Cobb, P., Pepper, G., & Miaskowski, C. (2011). Symptom trajectories during chemotherapy in outpatients with lung cancer colorectal cancer, or lymphoma. *Eur J Oncol Nurs*, 15(5), 470-477. doi: 10.1016/j.ejon.2010.12.002
- Braud, A. C., Genre, D., Leto, C., Nemer, V., Cailhol, J. F., Macquart-Moulin, G., . . . Viens, P. (2003). Nurses' repeat measurement of chemotherapy symptoms: feasibility, resulting information, patient satisfaction. *Cancer Nurs*, 26(6), 468-475.
- Breitbart, W. S., & Alici, Y. (2010). *Fatigue Psychooncology* (second edition ed., pp. 236-242).
- Brintzenhofe-Szoc, K. M., Levin, T. T., Li, Y., Kissane, D. W., & Zabora, J. R. (2009). Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*, 50(4), 383-391. doi: 10.1176/appi.psy.50.4.383
- Broeckel, J. A., Jacobsen, P. B., Horton, J., Balducci, L., & Lyman, G. H. (1998). Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 16(5), 1689-1696.
- Brown, D. J. F., McMillan, D. C., & Milroy, R. (2005). The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. *Cancer*, 103(2), 377-382. doi: Doi 10.1002/Cncr.20777
- Buffart, L. M., De Backer, I. C., Schep, G., Vreugdenhil, A., Brug, J., & Chinapaw, M. J. M. (2013). Fatigue mediates the relationship between physical fitness and quality of life in cancer survivors. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 16(2), 99-104. doi: DOI 10.1016/j.jsams.2012.05.014
- Bultz, B. D., & Johansen, C. (2011). Screening for distress, the 6th vital sign: where are we, and where are we going? *Psychooncology*, 20(6), 569-571. doi: 10.1002/pon.1986
- Butt, Z., Rao, A. V., Lai, J. S., Abernethy, A. P., Rosenbloom, S. K., & Cella, D. (2010). Age-Associated Differences in Fatigue Among Patients with Cancer. *J Pain Symptom Manage*, 40(2), 217-223. doi: DOI 10.1016/j.jpainsymman.2009.12.016
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213.
- Carlson, L. E., Angen, M., Cullum, J., Goodey, E., Koopmans, J., Lamont, L., . . . Bultz, B. D. (2004). High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*, 90(12), 2297-2304. doi: 10.1038/sj.bjc.6601887
- Carvalho, S. M. S. (2010). *Intensidade da dor, níveis de ansiedade e de depressão em doentes oncológicos*. (Mestrado), Porto, Porto.
- Cella, D., Eton, D. T., Lai, J. S., Peterman, A. H., & Merkel, D. E. (2002). Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*, 24(6), 547-561.
- Cella, D., Lai, J. S., Chang, C. H., Peterman, A., & Slavin, M. (2002). Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*, 94(2), 528-538. doi: 10.1002/cncr.10245
- Cella, D., Yount, S., Sorensen, M., Chartash, E., Sengupta, N., & Grober, J. (2005). Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 32(5), 811-819.
- Chang, S., Long, S. R., Kutikova, L., Bowman, L., Finley, D., Crown, W. H., & Bennett, C. L. (2004). Estimating the cost of cancer: results on the basis of claims data analyses for cancer patients diagnosed with seven types of cancer during 1999 to 2000. *J Clin Oncol*, 22(17), 3524-3530. doi: 10.1200/JCO.2004.10.170

- Chervin, R. D. (2000). Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*, 118(2), 372-379.
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*, 100(3), 316-336.
- Coelho, M. C. C. (2008). *Mulheres com cancro da mama em tratamento com quimioterapia: contributos para a compreensão da sua qualidade de vida*. (Master), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.
- Compton, C. C. (2003). Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol*, 16(4), 376-388. doi: 10.1097/01.MP.0000062859.46942.93
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., . . . Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*, 5(5), 353-360.
- Danaher, E. H., Ferrans, C., Verlen, E., Ravandi, F., van Besien, K., Gelms, J., & Dieterle, N. (2006). Fatigue and physical activity in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum*, 33(3), 614-624. doi: 10.1188/06.ONF.614-624
- Davidson, J. R., MacLean, A. W., Brundage, M. D., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med*, 54(9), 1309-1321.
- Davidson, J. R., Waisberg, J. L., Brundage, M. D., & MacLean, A. W. (2001). Nonpharmacologic group treatment of insomnia: a preliminary study with cancer survivors. *Psychooncology*, 10(5), 389-397.
- de Jong, N., Courtens, A. M., Abu-Saad, H. H., & Schouten, H. C. (2002). Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: A review of the literature. *Cancer Nurs*, 25(4), 283-297. doi: Doi 10.1097/00002820-200208000-00004
- Denlinger, C. S., & Barsevick, A. M. (2009). The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw*, 7(8), 883-893; quiz 894.
- DGS, D. G. D. S. (2003). *A dor como 5º sinal vital: circular normativa, registo sistemático da intensidade da dor*. Lisboa: Direção Geral de Saúde.
- Dicato, M. (2003). Anemia in cancer: Some pathophysiological aspects. *Oncologist*, 8, 19-21.
- Dimeo, F., Schmitt, A., Fietz, T., Schwartz, S., Kohler, P., Boning, D., & Thiel, E. (2004). Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Annals of Oncology*, 15(8), 1237-1242. doi: DOI 10.1093/annonc/mdh314
- Dodd, M. J., Miaskowski, C., & Paul, S. M. (2001). Symptom Clusters and Their Effect on the Functional Status of Patients With Cancer. *Oncology Nursing Society*, 28(3), 365-370.
- dos Santos, J., Mota, D. D. C. D., & Pimenta, C. A. D. (2009). Comorbidities between fatigue and depression in patients with colorectal cancer. *Revista Da Escola De Enfermagem Da Usp*, 43(4), 904-909.
- Duhamel, K. N., Ostroff, J. S., Bovbjerg, D. H., Pfeffer, M., Morasco, B. J., & Papadopoulos, E. (2000). Trauma-focused intervention after bone marrow transplantation: a case study. *Behavior Therapy*, 30(1), 175-186.
- Duijts, S. F., Faber, M. M., Oldenburg, H. S., van Beurden, M., & Aaronson, N. K. (2011). Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis. *Psychooncology*, 20(2), 115-126. doi: 10.1002/pon.1728
- Flechtner, H., & Bottomley, A. (2003). Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *Oncologist*, 8 Suppl 1, 5-9.
- Fortin, M. F. (2009). *Fundamentos e etapas do processo de investigação*. Loures: Lusodidacta.

- Fu, M. R., McDaniel, R. W., & Rhodes, V. A. (2007). Measuring symptom occurrence and symptom distress: development of the symptom experience index. *J Adv Nurs*, 59(6), 623-634. doi: 10.1111/j.1365-2648.2007.04335.x
- Garssen, B. (2004). Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clin Psychol Rev*, 24(3), 315-338. doi: 10.1016/j.cpr.2004.01.002
- Gielissen, M. F., Verhagen, C. A., & Bleijenberg, G. (2007). Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer*, 97(5), 612-618. doi: 10.1038/sj.bjc.6603899
- Gielissen, M. F., Verhagen, S., Witjes, F., & Bleijenberg, G. (2006). Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 24(30), 4882-4887. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8270
- Goedendorp, M. M., Gielissen, M. F., Verhagen, C. A., & Bleijenberg, G. (2009). Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD006953. doi: 10.1002/14651858.CD006953.pub2
- Grant, B. F., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Huang, B., Stinson, F. S., Dawson, D. A., . . . Compton, W. M. (2009). Sociodemographic and psychopathologic predictors of first incidence of DSM-IV substance use, mood and anxiety disorders: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Mol Psychiatry*, 14(11), 1051-1066. doi: 10.1038/mp.2008.41
- Gray, N. M., Hall, S. J., Browne, S., Macleod, U., Mitchell, E., Lee, A. J., . . . Campbell, N. C. (2011). Modifiable and fixed factors predicting quality of life in people with colorectal cancer. *Br J Cancer*, 104(11), 1697-1703. doi: 10.1038/bjc.2011.155
- Grimmett, C., Bridgewater, J., Steptoe, A., & Wardle, J. (2011). Lifestyle and quality of life in colorectal cancer survivors. *Qual Life Res*, 20(8), 1237-1245. doi: 10.1007/s11136-011-9855-1
- Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*, 42(1), 17-41.
- Hoffman, B. M., Zevon, M. A., D'Arrigo, M. C., & Cecchini, T. B. (2004). Screening for distress in cancer patients: the NCCN rapid-screening measure. *Psychooncology*, 13(11), 792-799. doi: 10.1002/pon.796
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 4-10. doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-4
- Hopwood, P., & Stephens, R. J. (2000). Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol*, 18(4), 893-903.
- Hotopf, M. (2004). Definitions, epidemiology, and models of fatigue in the general population and in cancer. *Fatigue in Cancer*, 3-27.
- Hotopf, M., Chidgey, J., Addington-Hall, J., & Ly, K. L. (2002). Depression in advanced disease: a systematic review Part 1. Prevalence and case finding. *Palliat Med*, 16(2), 81-97.
- Hubner, J. (2013). [Sport against cancer-related fatigue]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138(8), 353. doi: 10.1055/s-0032-1329150
- Hwang, S. S., Chang, V. T., & Kasimis, B. S. (2003). A comparison of three fatigue measures in veterans with cancer. *Cancer Invest*, 21(3), 363-373.
- Hwang, S. S., Chang, V. T., Rue, M., & Kasimis, B. (2003). Multidimensional independent predictors of cancer-related fatigue. *J Pain Symptom Manage*, 26(1), 604-614.
- Ishikawa, N. M., Thuler, L. C., Giglio, A. G., Baldotto, C. S., de Andrade, C. J., & Derchain, S. F. (2010). Validation of the Portuguese version of functional assessment of cancer therapy-fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer*, 18(4), 481-490. doi: 10.1007/s00520-009-0697-0

- Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., Vadaparampil, S. T., & Small, B. J. (2007). Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol*, 26(6), 660-667. doi: 10.1037/0278-6133.26.6.660
- Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., & Weitzner, M. A. (2003). Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 8(4), 229-240.
- Jim, H. S., Small, B., Faul, L. A., Franzen, J., Apte, S., & Jacobsen, P. B. (2011). Fatigue, depression, sleep, and activity during chemotherapy: daily and intraday variation and relationships among symptom changes. *Ann Behav Med*, 42(3), 321-333. doi: 10.1007/s12160-011-9294-9
- Johnston, M., Bonetti, D., Joice, S., Pollard, B., Morrison, V., Francis, J. J., & Macwalter, R. (2007). Recovery from disability after stroke as a target for a behavioural intervention: results of a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*, 29(14), 1117-1127. doi: 10.1080/03323310600950411
- Kangas, M., Bovbjerg, D. H., & Montgomery, G. H. (2008). Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull*, 134(5), 700-741. doi: 10.1037/a0012825
- Kasztelan-Szczerbińska, B., Cichoż-Lach, H., & Słomka, M. (2008). Colorectal cancer as a health care problem: evaluation of the current diagnostic options. *Pol Arch Med Wewn*, 4, 224-227.
- Klepstad, P., Borchgrevink, P. C., & Kaasa, S. (2000). Effects on cancer patients' health-related quality of life after the start of morphine therapy. *J Pain Symptom Manage*, 20(1), 19-26.
- Kosmider, S., & Lipton, L. (2007). Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 13(28), 3799-3805.
- Krouse, R. S. (2010). *Gastrointestinal Cancer Psychooncology* (2^a ed., pp. 140-145): Oxford University Press.
- Lawrence, D. P., Kupelnick, B., Miller, K., Devine, D., & Lau, J. (2004). Evidence Report on the Occurrence, Assessment and Treatment of Fatigue in Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*(32), 40-50. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh027
- Lazarus, R. S. (1985). The psychology of stress and coping. *Issues Ment Health Nurs*, 7(1-4), 399-418.
- Lazarus, R. S. (2006). Emotions and interpersonal relationships: toward a person-centered conceptualization of emotions and coping. *J Pers*, 74(1), 9-46. doi: 10.1111/j.1467-6494.2005.00368.x
- Leonard, B. (2000). Stress, depression and the activation of the immune system. *World J Biol Psychiatry*, 1(1), 17-25.
- Leslie, A., & Steele, R. J. (2002). Management of colorectal cancer. *Postgrad Med J*, 78, 473-478.
- Levin, T. T., & Alici, Y. (2010). *Anxiety Disorders Psicho-Oncology* (2.^a ed., pp. 324-331): Oxford University Press.
- Liu, Y., Xi, Q.-s., Xia, S., Zhuang, L., & Zheng, W. (2011). Association between symptoms and their severity with survival time in hospitalized patients with far advanced cancer. *Palliat Med*, 25(7), 682-690. doi: 10.1177/0269216311398301
- Loge, J. H., Abrahamsen, A. F., Ekeberg, & Kaasa, S. (2000). Fatigue and psychiatric morbidity among Hodgkin's disease survivors. *J Pain Symptom Manage*, 19(2), 91-99.
- Loge, J. H., Abrahamsen, A. F., Ekeberg, O., & Kaasa, S. (1999). Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol*, 17(1), 253-261.
- Lucía, A., Earnest, C., & Margarita, P. (2003). Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *The LANCET Oncology*, 4, 616-625.
- Luciani, A., Jacobsen, P. B., Extermann, M., Foa, P., Marussi, D., Overcash, J. A., & Balducci, L. (2008). Fatigue and functional dependence in older cancer patients. *Am J Clin Oncol*, 31(5), 424-430. doi: 10.1097/COC.0b013e31816d915f

- Markes, M., Brockow, T., & Resch, K. L. (2006). Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD005001. doi: 10.1002/14651858.CD005001.pub2
- Massie, M. J. (2004). Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*(32), 57-71. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh014
- Maughan, N. J., & Quirke, P. (2003). Modern management of colorectal cancer--a pathologist's view. *Scand J Surg*, 92(1), 11-19.
- McCaffrey, M., & Beebe, A. (1989). Giving narcotics for pain. *Nursing*, 19(10), 161-165.
- McDaniel, J. S., Musselman, D. L., Porter, M. R., Reed, D. A., & Nemeroff, C. B. (1995). Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 52(2), 89-99.
- Mendoza, T. R., Wang, X. S., Cleeland, C. S., Morrissey, M., Johnson, B. A., Wendt, J. K., & Huber, S. L. (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 85(5), 1186-1196.
- Miaskowski, C., & Lee, K. A. (1999). Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *J Pain Symptom Manage*, 17(5), 320-332.
- Miller, K., & Massie, M. J. (2010). Depressive Disorders *Psicho-Oncology* (2.^a ed., pp. 311-318): Oxford University Press.
- Minton, O., Richardson, A., Sharpe, M., Hotopf, M., & Stone, P. (2008). A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst*, 100(16), 1155-1166. doi: 10.1093/jnci/djn250
- Minton, O., & Stone, P. (2008). How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Br Cancer Res Treat*, 112(1), 5-13.
- Minton, O., & Stone, P. (2009). A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Annals of Oncology*, 20(1), 17-25. doi: DOI 10.1093/annonc/mdn537
- Mitchell, A. J. (2007). Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *J Clin Oncol*, 25(29), 4670-4681. doi: 10.1200/JCO.2006.10.0438
- Monk, J. P., Phillips, G., Waite, R., Kuhn, J., Schaaf, L. J., Otterson, G. A., . . . Villalona-Calero, M. A. (2006). Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 24(12), 1852-1859. doi: Doi 10.1200/Jco.2005.04.2838
- Montazeri, A. (2008). Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*, 27, 32. doi: 10.1186/1756-9966-27-32
- Morant, R., Stiefel, F., Berchtold, W., Radziwill, A., & Riesen, W. (1993). Preliminary results of a study assessing asthenia and related psychological and biological phenomena in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*, 1(2), 101-107.
- Mormont, M. C., Waterhouse, J., Bleuzen, P., Giacchetti, S., Jami, A., Bogdan, A., . . . Levi, F. (2000). Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res*, 6(8), 3038-3045.
- Mosher, C. E., & Duhamel, K. N. (2012). An examination of distress, sleep, and fatigue in metastatic breast cancer patients. *Psychooncology*, 21(1), 100-107. doi: 10.1002/pon.1873
- Mota, D. D., Pimenta, C. A., & Caponero, R. (2012). Fatigue in colorectal cancer patients: prevalence and associated factors. *Rev Lat Am Enfermagem*, 20(3), 495-503.
- Munch, T. N., Stromgren, A. S., Pedersen, L., Petersen, M. A., Hoermann, L., & Groenvold, M. (2006). Multidimensional measurement of fatigue in advanced cancer patients in palliative care: an application of the multidimensional fatigue

- inventory. *J Pain Symptom Manage*, 31(6), 533-541. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.11.012
- Mustian, K. M., Palesh, O. G., & Heckler, C. E.). [Cancer-related fatigue interferes with activities of daily living among 753 patients receiving chemotherapy: A URCC CCOP study]. Abstract 9500.
- Mystakidou, K., Parpa, E., Tsilika, E., Pathiaki, M., Gennatas, K., Smyrniotis, V., & Vassiliou, I. (2007). The relationship of subjective sleep quality, pain, and quality of life in advanced cancer patients. *Sleep*, 30(6), 737-742.
- NCCN. (2006). Comprehensive help is now available when cancer patients experience distress. [Press release]. Retrieved from [http://www.nccn](http://www.nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=47)
- .org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=47
- NCCN. (2007). NCCN practice guidelines in oncology: Distress management. *National Comprehensive Cancer Network*, 1.
- Okuyama, T., Tanaka, K., Akechi, T., Kugaya, A., Okamura, H., Nishiwaki, Y., . . . Uchitomi, Y. (2001). Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer: prevalence, correlated factors, and screening. *J Pain Symptom Manage*, 22(1), 554-564.
- Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med*, 12(2), 225-235; quiz 235-227. doi: 10.1080/13548500500524088
- Panobianco, M. S., Magalhães, P. A. P. d., Soares, C. R., Sampaio, B. A. L., Almeida, A. M. d., & Gozzo, T. d. O. (2012). Prevalência de depressão e fadiga em um grupo de mulheres com câncer de mama. *Rev. Eletr. Enf.*, 14(3), 532-540.
- Pardal, L., & Correia, E. (1995). *Métodos e Técnicas de Investigação Social*. Porto: Areal Editores.
- Pasquini, M., & Biondi, M. (2007). Depression in cancer patients: a critical review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 3, 2. doi: 10.1186/1745-0179-3-2
- Patrick-Miller, L. J., Broccoli, T. L., Much, J. K., & Levine, E. (2004). Validation of the Distress Thermometer: A single item screen to detect clinically significant psychological distress in ambulatory oncology patients. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 525s-525s.
- Patrick, D. L., Ferketich, S. L., Frame, P. S., Harris, J. J., Hendricks, C. B., Levin, B., . . . National Institutes of Health State-of-the-Science, P. (2003). National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue, July 15-17, 2002. *J Natl Cancer Inst*, 95(15), 1110-1117.
- Pereira, M. G., Figueiredo, A. P., & Fincham, F. D. (2012). Anxiety, depression, traumatic stress and quality of life in colorectal cancer after different treatments: A study with Portuguese patients and their partners. *Eur J Oncol Nurs*, 16(3), 227-232. doi: 10.1016/j.ejon.2011.06.006
- Pereira, M. G., & Lopes, C. (2002). *O Doente Oncológico e a Sua Família* (Vol. 25): Manuais Universitários
- Potash, M., & Breitbart, W. (2002). Affective disorders in advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 16(3), 671-700.
- Poulson, M. J. (2001). Not just tired. *J Clin Oncol*, 19(21), 4180-4181.
- Prado, I. S. (2010). *Sintomas estressantes e qualidade de vida entre homens com câncer*. (Master), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Profand, J. (2004). *Fatigue and sleep complaints in women treated for breast cancer*. (Doctor), University of California, San Diego.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *Eur J Cancer*, 42(7), 846-863. doi: 10.1016/j.ejca.2005.11.026

- Puetz, T. W., & Herring, M. P. (2012). Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. *Am J Prev Med*, 43(2), e1-24. doi: 10.1016/j.amepre.2012.04.027
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554-1565. doi: DOI 10.1176/appi.ajp.160.9.1554
- Rasic, D. T., Belik, S. L., Bolton, J. M., Chochinov, H. M., & Sareen, J. (2008). Cancer, mental disorders, suicidal ideation and attempts in a large community sample. *Psychooncology*, 17(7), 660-667. doi: 10.1002/pon.1292
- Ream, E., Richardson, A., & Alexander-Dann, C. (2006). Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*, 31(2), 148-161. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.07.003
- Redeker, N. S., Lev, E. L., & Ruggiero, J. (2000). Insomnia, fatigue, anxiety, depression, and quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy. *Sch Inq Nurs Pract*, 14(4), 275-290; discussion 291-278.
- Reuter, K., Classen, C. C., Roscoe, J. A., Morrow, G. R., Kirshner, J. J., Rosenbluth, R., . . . Spiegel, D. (2006). Association of coping style, pain, age and depression with fatigue in women with primary breast cancer. *Psychooncology*, 15(9), 772-779. doi: 10.1002/pon.1012
- Reuter, K., & Harter, M. (2004). The concepts of fatigue and depression in cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 13(2), 127-134. doi: 10.1111/j.1365-2354.2003.00464.x
- Rich, T. A. (2007). Symptom clusters in cancer patients and their relation to EGFR ligand modulation of the circadian axis. *J Support Oncol.*, 5, 167-177.
- Rodgers, G. M., 3rd, Becker, P. S., Blinder, M., Cella, D., Chanan-Khan, A., Cleeland, C., . . . Weir, A. B., 3rd. (2012). Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*, 10(5), 628-653.
- Rodin, G., Walsh, A., Zimmermann, C., Gagliese, L., Jones, J., Shepherd, F. A., . . . Mikulincer, M. (2007). The contribution of attachment security and social support to depressive symptoms in patients with metastatic cancer. *Psychooncology*, 16(12), 1080-1091. doi: 10.1002/pon.1186
- Roth, A. J., & Weiss, T. R. (2010). *Psychiatric Emergencies Psicho-Oncology* (2.^a ed., pp. 297-302): Oxford University Press.
- Roy-Byrne, P. P., Davidson, K. W., Kessler, R. C., Asmundson, G. J., Goodwin, R. D., Kubzansky, L., . . . Stein, M. B. (2008). Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry*, 30(3), 208-225. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.12.006
- Sabbatini, P. (2000). The relationship between anemia and quality of life in cancer patients. *Oncologist*, 5 Suppl 2, 19-23.
- Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., . . . Cassidy, J. (2008). Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 26(12), 2013-2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930
- Saúde, O. M. d. (1993). *Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol*, 19(3), 895-908.
- Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2005). Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol*, 23(25), 6083-6096. doi: 10.1200/JCO.2005.09.548
- Schmidt, C. E., Bestmann, B., Kuchler, T., Longo, W. E., & Kremer, B. (2005). Ten-year historic cohort of quality of life and sexuality in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 48(3), 483-492. doi: 10.1007/s10350-004-0822-6

- Schmitz, K. H., Holtzman, J., Courneya, K. S., Masse, L. C., Duval, S., & Kane, R. (2005). Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(7), 1588-1595. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0703
- Schubert, C., Hong, S., Natarajan, L., Mills, P. J., & Dimsdale, J. E. (2007). The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. *Brain Behavior and Immunity*, 21(4), 413-427. doi: DOI 10.1016/j.bbi.2006.11.004
- Schwartz, A. L., Mori, M., Gao, R., Nail, L. M., & King, M. E. (2001). Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc*, 33(5), 718-723.
- Schwartz, A. L., Nail, L. M., Chen, S., Meek, P., Barsevick, A. M., King, M. E., & Jones, L. S. (2000). Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Invest*, 18(1), 11-19.
- Servaes, P., Verhagen, C., & Bleijenberg, G. (2002a). Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol*, 13(4), 589-598.
- Servaes, P., Verhagen, C., & Bleijenberg, G. (2002b). Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*, 38(1), 27-43.
- Sloan, J. A., Cella, D., Frost, M., Guyatt, G. H., Sprangers, M., Symonds, T., & Clinical Significance Consensus Meeting, G. (2002). Assessing clinical significance in measuring oncology patient quality of life: introduction to the symposium, content overview, and definition of terms. *Mayo Clin Proc*, 77(4), 367-370.
- Sobrero, A., Puglisi, F., Guglielmi, A., Belvedere, O., Aprile, G., Ramello, M., & Grossi, F. (2001). Fatigue: a main component of anemia symptomatology. *Semin Oncol*, 28(2 Suppl 8), 15-18.
- Spencer, R., Nilsson, M., Wright, A., Pirl, W., & Prigerson, H. (2010). Anxiety disorders in advanced cancer patients: correlates and predictors of end-of-life outcomes. *Cancer*, 116(7), 1810-1819. doi: 10.1002/cncr.24954
- Spichiger, E., Rieder, E., Muller-Frohlich, C., & Kesselring, A. (2012). Fatigue in patients undergoing chemotherapy, their self-care and the role of health professionals: A qualitative study. *European Journal of Oncology Nursing*, 16(2), 165-171. doi: DOI 10.1016/j.ejon.2011.05.002
- Spiegel, D., & Giese-Davis, J. (2003). Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry*, 54(3), 269-282.
- Stasi, R., Abriani, L., Beccaglia, P., Terzoli, E., & Amadori, S. (2003). Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer*, 98(9), 1786-1801. doi: 10.1002/cncr.11742
- Stommel, M., Kurtz, M. E., Kurtz, J. C., Given, C. W., & Given, B. A. (2004). A longitudinal analysis of the course of depressive symptomatology in geriatric patients with cancer of the breast, colon, lung, or prostate. *Health Psychol*, 23(6), 564-573. doi: 10.1037/0278-6133.23.6.564
- Stone, P., Abdul-Wahab, A., Gibson, J., Wright, R., & Andrews, P. (2005). Fatigue in cancer patients is not related to changes in oxyhaemoglobin dissociation. *Support Care Cancer*, 13(10), 854-858.
- Stone, P., & Minton, O. (2008). Cancer-related fatigue. *Eur J Cancer*, 44(8), 1097-1104. doi: 10.1016/j.ejca.2008.02.037
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R., & Hardy, J. (2000). A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Annals of Oncology*, 11(5), 561-567. doi: Doi 10.1023/A:1008331230608
- Stone, P., Richards, M., & A'Hern, R. (2000). A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol*, 11, 561-567.

- Stone, P., Richards, M., & Hardy, J. (1998). Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer*, 34(11), 1670-1676. doi: Doi 10.1016/S0959-8049(98)00167-1
- Stone, P., Richardson, A., Ream, E., Smith, A. G., Kerr, D. J., Kearney, N., & Forum, C. F. (2000). Cancer-related fatigue: Inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Annals of Oncology*, 11(8), 971-975. doi: Doi 10.1023/A:1008318932641
- Strasser, F., Palmer, J. L., Schover, L. R., Yusuf, S. W., Pisters, K., Vassilopoulou-Sellin, R., . . . Bruera, E. (2006). The impact of hypogonadism and autonomic dysfunction on fatigue, emotional function, and sexual desire in male patients with advanced cancer: a pilot study. *Cancer*, 107(12), 2949-2957. doi: 10.1002/cncr.22339
- Strong, V., Waters, R., Hibberd, C., Murray, G., Wall, L., Walker, J., . . . Sharpe, M. (2008). Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. *Lancet*, 372(9632), 40-48. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60991-5
- Tchekmedyian, N. S., Kallich, J., McDermott, A., Fayers, P., & Erder, M. H. (2003). The relationship between psychologic distress and cancer-related fatigue. *Cancer*, 98(1), 198-203. doi: 10.1002/cncr.11463
- Teunissen, S. C., de Graeff, A., Voest, E. E., & de Haes, J. C. J. M. (2007). Are anxiety and depressed mood related to physical symptom burden? A study in hospitalized advanced cancer patients. *Palliat Med*, 21(4), 341-346. doi: Doi 10.1177/0269216307079067
- Thornton, L. M., Andersen, B. L., & Blakely, W. P. (2010). The pain, depression, and fatigue symptom cluster in advanced breast cancer: covariation with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. *Health Psychol*, 29(3), 333-337. doi: 10.1037/a0018836
- Traeger, L., Braun, I. M., Greer, J. A., Temel, J. S., Cashavelly, B., & Pirl, W. F. (2011). Parsing Depression From Fatigue in Patients with Cancer Using the Fatigue Symptom Inventory. *J Pain Symptom Manage*, 42(1), 52-59. doi: DOI 10.1016/j.jpainsymman.2010.10.262
- Tsunoda, A., Nakao, K., Hiratsuka, K., Yasuda, N., Shibusawa, M., & Kusano, M. (2005). Anxiety, depression and quality of life in colorectal cancer patients. *Int J Clin Oncol*, 10(6), 411-417. doi: 10.1007/s10147-005-0524-7
- van der Voort van Zijp, J., Hoekstra, H. J., & Basson, M. D. (2008). Evolving management of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 14(25), 3956-3967.
- Vena, C. (2004). *Sleep-wake patterns in advanced lung and colorectal cancer patients*. (Doctor), Emory University, Atlanta.
- Visser, M. R., & Smets, E. M. (1998). Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer*, 6(2), 101-108.
- Vitek, L., Rosenzweig, M. Q., & Stollings, S. (2007). Distress in patients with cancer: definition, assessment, and suggested interventions. *Clin J Oncol Nurs*, 11(3), 413-418. doi: 10.1188/07.CJON.413-418
- Wang, X. S., Giralt, S. A., Mendoza, T. R., Engstrom, M. C., Johnson, B. A., Peterson, N., . . . Cleeland, C. S. (2002). Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 20(5), 1319-1328.
- Wang, X. S., Shi, Q., Williams, L. A., Mao, L., Cleeland, C. S., Komaki, R. R., . . . Liao, Z. (2010). Inflammatory cytokines are associated with the development of symptom burden in patients with NSCLC undergoing concurrent chemoradiation therapy. *Brain Behav Immun*, 24(6), 968-974. doi: 10.1016/j.bbi.2010.03.009
- Wasan, A. D., Artamonov, M., & Nedeljkovic, S. (2005). Delirium, depression, and anxiety in the treatment of cancer pain. *Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management*, 9(3), 139-144.
- Whelan, T. J., Mohide, E. A., Willan, A. R., Arnold, A., Tew, M., Sellick, S., . . . Levine, M. N. (1997). The supportive care needs of newly diagnosed cancer patients attending a regional cancer center. *Cancer*, 80(8), 1518-1524.
- WHO. (2008). Global Infobase. from www.who.infobase

- William, S. B., & Yesne, A. (2010). Fatigue. In Oxford (Ed.), *Psychooncology* (2^a ed.).
- Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing*, 14(7), 798-804. doi: DOI 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x
- Wilson, K. G., Chochinov, H. M., Skirko, M. G., Allard, P., Chary, S., Gagnon, P. R., . . . Clinch, J. J. (2007). Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage*, 33(2), 118-129. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.07.016
- Wolpin, B. M., & Mayer, R. J. (2008). Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 134(5), 1296-1310. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.098
- Wolpin, B. M., Meyerhardt, J. A., Mamon, H. J., & Mayer, R. J. (2007). Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*, 57(3), 168-185.
- Yellen, S. B., Cella, D. F., Webster, K., Blendowski, C., & Kaplan, E. (1997). Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*, 13(2), 63-74.
- Young, K. E., & White, C. A. (2006). The prevalence and moderators of fatigue in people who have been successfully treated for cancer. *J Psychosom Res*, 60(1), 29-38. doi: DOI 10.1016/j.jpsychores.2005.03.011
- Zabora, J., BrintzenhofeSzoc, K., Curbow, B., Hooker, C., & Piantadosi, S. (2001). The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*, 10(1), 19-28.
- Zabora, J., BrintzenhofeSzoc, K., Jacobsen, P., Curbow, B., Piantadosi, S., Hooker, C., . . . Derogatis, L. (2001). A new psychosocial screening instrument for use with cancer patients. *Psychosomatics*, 42(3), 241-246. doi: DOI 10.1176/appi.psy.42.3.241
- Zandonai, A., Cardozo, F., Nieto, I., & Sawada, N. (2010). Qualidade de vida nos pacientes oncológicos: revisão integrativa da literatura latino-americana. . *Rev. Eletr. Enf.*, 12(3), 554-561. doi: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v12i3.6957>.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361-370.

ANEXOS

ANEXO I

“Declaração de autorização do estudo pela Comissão de Ética para a Saúde do IPO”

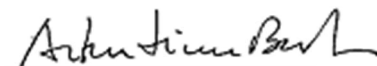
Parecer CES IPO: 210/013

Assunto: Estudo de Investigação da autoria de Isa Bastos Silva, intitulado *A fadiga e o sofrimento emocional em doentes com cancro colo-retal em quimioterapia paliativa.*

Data: 09 de Maio de 2013

PARECER

É parecer desta CES, não existir impedimento de natureza ética à realização do referido estudo de investigação.



Dr. Artur Lima Bastos
Presidente da CES IPO Porto EPE

ANEXO II

“Informação ao Participante e Consentimento Informado”

INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE

Título do estudo: A fadiga e o sofrimento emocional em doentes com cancro colo-retal em quimioterapia paliativa

Investigador:

Isa Silva, Licenciada em Psicologia

Isabastos.silva@gmail.com

Estimado (a) Participante

No âmbito do mestrado em Oncologia Clínica do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto, está a ser desenvolvido um estudo sobre **a fadiga e o sofrimento emocional em doentes com cancro colo-retal em quimioterapia paliativa**. Este estudo tem como objetivo conhecer os níveis de fadiga em pacientes com cancro colo-retal em tratamento de quimioterapia paliativa assim como conhecer a contribuição de alguns fatores associados.

Ao participar no estudo, será abordado pelo investigador aquando de uma vinda ao Hospital de Dia, que o convidará a responder a três pequenos questionários, pelo que a sua participação no estudo não lhe trará qualquer custo adicional.

A escolha de participar ou não participar neste projeto é voluntária e terá tempo para tomar uma decisão se quer ou não fazer parte do mesmo. Se decidir não participar, ou em qualquer momento, decidir retirar-se do estudo, poderá fazê-lo sem qualquer justificação e sem que isso lhe traga algum prejuízo.

Estará garantido o anonimato. Os dados serão utilizados apenas na elaboração e divulgação científica. O estudo foi sujeito a aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E. P.E.

Agradecemos, desde já, o seu contributo.

O Investigador Responsável:

Data:

Consentimento Informado

Considerando a "Declaração de Helsínquia", da Associação Médica Mundial
(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996; Edimburgo 2000)

Designação do projeto de investigação

A fadiga e o sofrimento emocional em doentes com cancro colo-retal em quimioterapia paliativa

Eu, abaixo-assinado (nome completo do participante)

declaro que recebi o texto de Informação ao Participante relativo ao procedimento que concordei em efetuar. Compreendi a explicação que me foi fornecida pelo investigador que assina este documento. Foi-me ainda dada a oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e de todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos e ainda o direito de recusar a todo o tempo a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Por isso, consinto que me sejam aplicados os três questionários propostos pelo investigador.

Assinatura do doente: _____ **Data:** __/__/__

Nome do investigador responsável: Isa Bastos Silva

Assinatura do investigador responsável: _____ **Data:** __/__/__

Recusa – Anulação do Consentimento Informado

Declaro que recebi a Informação ao Participante relativo ao projeto de investigação em questão, que me foi proposto pelo investigador que assina este documento e **não concordo em participar / pretendo anular** o consentimento dado na data __/__/__.

Assinatura do doente: _____ **Data:** __/__/__

Assinatura do investigador responsável: _____ **Data:** __/__/__

ANEXO III

“Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) – Fatigue Scale”

FACIT-Fatigue Scale (Version 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
HI 7	Sinto-me fatigado/a.....	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
An 1	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada).....	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas a(c)tividades habituais	0	1	2	3	4
An 8	Preciso (de) dormir durante o dia	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado/a demais para comer	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas a(c)tividades habituais	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas a(c)tividades sociais por estar cansado/a.....	0	1	2	3	4

ANEXO IV

“HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale”

HADS

Este questionário foi construído para ajudar a saber como se sente. Pedimos-lhe que leia cada uma das perguntas e faça uma cruz no espaço anterior à resposta que melhor descreve a forma como se tem sentido na última semana.

Não demore muito tempo a pensar nas respostas. A sua reacção imediata a cada questão será provavelmente mais correcta do que uma resposta muito ponderada.

Por favor, faça apenas uma cruz em cada pergunta:

1. Sinto-me tenso/a ou nervoso/a:

- Quase sempre ☐
Muitas vezes ☐
Por vezes ☐
Nunca ☐

2. Ainda sinto prazer nas coisas de que costumava gostar:

- Tanto como antes ☐
Não tanto agora ☐
Só um pouco ☐
Quase nada ☐

3. Tenho uma sensação de medo, como se algo terrível estivesse para acontecer:

- Sim e muito forte ☐
Sim, mas não muito forte ☐
Um pouco, mas não me aflige ☐
De modo algum ☐

4. Sou capaz de rir e ver o lado divertido das coisas:

- Tanto como antes ☐
Não tanto como antes ☐
Muito menos agora ☐
Nunca ☐

5. Tenho a cabeça cheia de preocupações:

- A maior parte do tempo ☐
Muitas vezes ☐
Por vezes ☐
Quase Nunca ☐

6. Sinto-me animado/a:

- Nunca ☐
Poucas vezes ☐
De vez em quando ☐
Quase sempre ☐

7. Sou capaz de estar descontraidamente sentado/a e sentir-me relaxado/a:

- Quase sempre ☐
Muitas vezes ☐
Por vezes ☐
Nunca ☐

8. Sinto-me mais lento/a, como se fizesse as coisas mais devagar:

- Quase sempre ☐
Muitas vezes ☐
Por vezes ☐
Nunca ☐

9. Sinto-me de tal forma apreensivo/a (com medo), que até sinto um aperto no estômago:

- Nunca ☐
Por vezes ☐
Muitas vezes ☐
Quase sempre ☐

10. Perdi o interesse em cuidar do meu aspecto físico:

- Completamente ☐
- Não dou a atenção que devia ☐
- Talvez cuide menos que antes ☐
- Tenho o mesmo interesse de sempre ☐

11. Sinto-me de tal forma inquieto/a que não consigo estar parado/a:

- Muito ☐
- Bastante ☐
- Não muito ☐
- Nada ☐

12. Penso com prazer nas coisas que podem acontecer no futuro:

- Tanto como antes ☐
- Não tanto como antes ☐
- Bastante menos agora ☐
- Quase nunca ☐

13. De repente, tenho sensações de pânico:

- Muitas vezes ☐
- Bastantes vezes ☐
- Por vezes ☐
- Nunca ☐

14. Sou capaz de apreciar um bom livro ou um programa de rádio ou televisão:

- Muitas vezes ☐
- De vez em quando ☐
- Poucas vezes ☐
- Quase nunca ☐

MUITO OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

ANEXO V

“PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index”

Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

As perguntas seguintes dizem respeito aos seus hábitos de sono apenas durante o último mês. As respostas devem indicar a resposta mais fiel na maioria dos dias e noites do último mês. Por favor responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, normalmente a que horas foi para a cama? Hora de deitar _____
2. Durante o último mês, normalmente quanto tempo (em minutos) demorou para adormecer à noite? Minutos _____
3. Durante o último mês, normalmente a que horas se levantou de manhã? Hora de levantar _____
4. Durante o último mês, quantas horas efectivas de sono teve durante a noite? (pode ser diferente do número de horas que esteve na cama) Horas de sono por noite _____

Para as restantes perguntas escolha a melhor resposta. Por favor responda a todas as perguntas.

	Não aconteceu no último mês	Menos de uma vez por semana	Uma a duas vezes por semana	Três ou Mais vezes por semana
5. Durante o último mês, quantas vezes teve dificuldade em dormir porque...				
(a) Não conseguiu adormecer em 30 minutos				
(b) Acordou a meio da noite ou de manhã cedo				
(c) Teve de se levantar para ir à casa de banho				
(d) Não conseguia respirar confortavelmente				
(e) Tossiu ou ressonou alto				
(f) Sentiu muito frio				
(g) Sentiu muito calor				
(h) Teve pesadelos				
(i) Sentiu dores				
(j) Outra(s) razão(ões). Descreva _____				

6. Durante o último mês, como classificaria a qualidade do seu sono em geral?

Muito boa	Razoavelmente boa	Razoavelmente má	Muito má

	Não aconteceu no último mês	Menos de uma vez por semana	Uma a duas vezes por semana	Três ou Mais vezes por semana
7. Durante o último mês, quantas vezes tomou medicamentos para o ajudar a dormir (com receita médica ou venda livre)				
8. Durante o último mês, quantas vezes teve dificuldade em permanecer acordado enquanto conduzia, durante as refeições ou enquanto participava em actividades sociais?				

9. Durante o último mês, até que ponto foi para si um problema manter o entusiasmo necessário para fazer as coisas que tinha a fazer?

Não foi problema nenhum	Foi um ligeiro problema	Foi um problema moderado	Foi um grave problema

Pittsburgh Sleep Quality Index: Buysse et al. (1989)