

ARTIGO DE REVISÃO

Fadiga: Um Sintoma Complexo e seu Impacto no Câncer e na Insuficiência Cardíaca

Fatigue: A Complex Symptom and its Impact on Cancer and Heart Failure

Jacqueline Aparecida Borges, Mônica Maria Pena Quintão, Sergio S. M.C. Chermont, Hugo Tannus Furtado de Mendonça Filho, Evandro Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Nas doenças crônicas, como câncer e insuficiência cardíaca (IC), a fadiga é um sintoma comum e complexo do ponto de vista etiológico e fisiopatológico, portanto, um tema de relevância na recente área da cardio-oncologia. A fadiga é prevalente em 80-90% dos pacientes oncológicos tratados com quimioterapia e/ou radioterapia e acomete cerca de 50-96% dos indivíduos com IC. A toxicidade atribuída aos quimioterápicos pode determinar o grau de fadiga do paciente e até prever sua sobrevida. Nas últimas décadas, o avanço das terapias antineoplásicas impactaram substancialmente a sobrevida dos pacientes com câncer, e os riscos dos efeitos lesivos destas terapias ao sistema cardiovascular têm sido cada vez mais descritos. Portanto, a cooperação entre oncologistas e cardiologistas levou ao surgimento da cardio-oncologia e do novo conceito de cardiovigilância. A cardiotoxicidade é uma das complicações clínicas no tratamento do câncer, apresentando como manifestação típica a disfunção sistólica ventricular esquerda. Novas estratégias diagnósticas e terapêuticas têm sido empregadas na cardiovigilância em pacientes com câncer. A fadiga nestes pacientes vem sendo estudada criteriosamente com um olhar multidisciplinar e com o desenvolvimento de escalas visuais para melhor quantificar e correlacionar o seu real impacto na qualidade de vida e sobrevida destes indivíduos. O Pictograma de Fadiga e Escala de Fadiga

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca / fisiopatologia, Neoplasias / fisiopatologia, Cardiotoxicidade / complicações, Disfunção Ventricular Esquerda, Neoplasias / quimioterapia.

de Piper são ferramentas cada vez mais utilizadas na pesquisa e na prática clínica. Os mecanismos envolvidos na fadiga, do ponto de vista conceitual, podem ser de origem central (sistema nervoso central) ou periférica (musculoesquelética), ambos os quais podem estar presentes no paciente com câncer. A presente revisão objetiva discutir os novos conceitos na avaliação da fadiga em pacientes oncológicos. Esses conceitos são fundamentais aos profissionais que atuam na emergente área da cardio-oncologia.

Introdução

A taxa de sobrevida de pacientes com câncer melhorou substancialmente nas últimas décadas com o surgimento de novos quimioterápicos e avanço da radioterapia. No entanto, os pacientes oncológicos estão mais suscetíveis aos efeitos cardiotoxicos desenvolvidos durante o tratamento, o que pode aumentar a morbimortalidade desta população.¹ Diante deste novo cenário, foi criada a cardio-oncologia, uma nova área de especialização baseada em uma abordagem integrativa multidisciplinar. A cardio-oncologia busca melhorar a qualidade do cuidado cardiológico oferecido aos pacientes com câncer e estudar as diferentes dimensões da cardiotoxicidade.

Dentre os sintomas cardiovasculares, a fadiga é uma manifestação clínica comum e muito prevalente no paciente com câncer, e a sua caracterização e seus mecanismos ainda desafiam os profissionais de saúde. A fadiga associada ao câncer é uma experiência subjetiva caracterizada pelo cansaço que não alivia com o sono ou repouso e é considerada um preditor de diminuição da satisfação pessoal e qualidade de vida.² O sintoma fadiga varia em duração e intensidade,

Correspondência: Jacqueline Aparecida Borges

Rua Martins Ferreira, 81/704. CEP: 22271-010, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.
E-mail: jackborges@yahoo.com; jborges@inca.gov.br

reduz em diferentes graus a habilidade do paciente em desenvolver atividades diárias e diminui a capacidade funcional de pacientes com câncer.³ A fadiga pode afetar 80-99% dos pacientes com câncer tratados com quimioterapia e/ou radioterapia⁴ e persistir por meses a anos. Cella et al.⁵ relataram que um terço dos pacientes curados de câncer apresentaram fadiga por 5 anos após o final da quimioterapia.

A natureza multifatorial da fadiga relacionada ao câncer é um ponto crucial a ser considerado pelos profissionais que lidam com o paciente oncológico. As principais causas da fadiga estão associadas aos efeitos do câncer e do seu tratamento sobre o sistema nervoso central. Outras causas incluem depressão e ansiedade, anemia, alterações endócrinas (como hipotireoidismo e diabetes), ativação do sistema imune, mediadores inflamatórios, estresse emocional, distúrbios eletrolíticos, miopatias, fibrose pulmonar e insuficiência cardíaca (IC).⁶

A IC é uma síndrome complexa e multissistêmica encontrada em pacientes idosos que apresentam a tríade clínica fadiga, dispneia e edema. Os mecanismos associados à fadiga na IC são desencadeados pela inadequada perfusão sanguínea que afeta os músculos respiratórios e periféricos levando à diminuição da capacidade oxidativa.^{7,8} A fadiga afeta 50-96% dos pacientes com IC e está associada a uma redução na qualidade de vida, restrição de atividade física e piora no prognóstico.⁸

O tratamento bem-sucedido da IC depende de uma avaliação abrangente dos sintomas e do conhecimento das abordagens disponíveis para aliviar não somente os aspectos físicos mas também os emocionais e espirituais do sofrimento do paciente. A estratégia do “cuidado centrado na pessoa”, incluindo a parceria entre os profissionais de saúde e os pacientes com IC, propicia uma diminuição no tempo de internação hospitalar.⁹ As prescrições são específicas àqueles pacientes com IC que cursam com dispneia ao final da vida, com objetivo de alívio do sintoma, além do suporte integral da equipe especializada em cuidados paliativos.^{10,11}

Os profissionais de saúde ligados à oncologia e doenças cardiovasculares deparam-se na prática clínica com pacientes, em particular idosos, que apresentam ambas as condições. Portanto, torna-se fundamental a identificação e a avaliação da fadiga pelos profissionais de saúde com a utilização de instrumentos validados cientificamente, além de uma avaliação clínica e exames complementares na realização de um adequado plano terapêutico.

O objetivo desta revisão é discutir os novos aspectos da fadiga presentes no paciente oncológico e enfatizar a importância da detecção precoce da IC e da monitorização da função cardíaca para o manejo mais adequado de pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia.

Definindo a fadiga na prática clínica

Não há um consenso em relação ao conceito de fadiga. Descrever fadiga é uma tarefa difícil diante da vasta sinonímia associada ao termo. Os profissionais de saúde atribuem termos diversos à fadiga, como astenia, letargia, exaustão, sensação de fraqueza, cansaço extremo e falta de motivação. Já os pacientes com câncer se referem à fadiga empregando diferentes termos, como fraqueza, exaustão, cansaço, esgotamento, lentidão ou peso.¹¹

A literatura científica, por sua vez, define a fadiga como “uma sensação subjetiva de cansaço físico ou exaustão desproporcional ao nível de atividade”. Ainda, “a fadiga pode se manifestar como dificuldade ou incapacidade de iniciar uma atividade (percepção de fraqueza generalizada); redução da capacidade em manter uma atividade (cansaço fácil); e dificuldade de concentração, problemas de memória e estabilidade emocional (fadiga mental)”.¹²

Já a fadiga muscular é conceituada por diversos autores como “a incapacidade de manter um nível de potência ou de força durante repetidas contrações musculares”,¹³ “diminuição da força na contração máxima sustentada”¹⁴ e “diminuição da disponibilidade de substratos energéticos para o músculo esquelético durante o exercício”.¹⁵

Mecanismos de fadiga

A fadiga se origina no córtex cerebral e pode se estender até as pontes cruzadas dos músculos, induzida pela redução no número de unidades motoras funcionais envolvidas na atividade ou na frequência de disparo. Os mecanismos responsáveis pela fadiga podem ser centrais ou periféricos e são investigados através de sensações cinestésicas (esforço e força) e por eletromiografia.¹⁵

Os sinais eletromiográficos permitem identificar a manifestação da fadiga de um determinado músculo através de uma redução na amplitude do impulso elétrico registrado, indicativo da perda de recrutamento ou ativação sinérgica de múltiplos músculos. Outro método de estudo da fisiologia da fadiga é a adição

de uma força por estimulação elétrica supramáxima durante uma contração voluntária máxima, que se traduz em um comprometimento da ativação muscular (nível proximal à junção neuromuscular).¹⁶

O mecanismo central da fadiga decorre de alterações no *input* neural que chega aos músculos, ou seja, o recrutamento de unidades motoras permanece abaixo do ideal para gerar uma força muscular adequada durante o exercício.¹⁶

A fadiga periférica se origina de alterações na homeostase do próprio músculo esquelético e de um decréscimo da força contrátil. Durante o exercício, um dos mecanismos indutores de fadiga muscular que influencia a produção de força é o da depleção de substratos energéticos necessários para síntese de ATP e variação da concentração intracelular de Ca^{++} , H^+ , lactato, fosfato e ADP. A falha do músculo em manter a homeostase (em função, por exemplo, da variação nos níveis de Ca^{++} e H^+) compromete a produção de força a nível da ponte cruzada e acarreta o desenvolvimento da fadiga. O outro mecanismo que contribui para a fadiga muscular é a produção de radicais livres. Evidências atuais sugerem que os radicais livres podem lesionar as proteínas contráteis miosina e troponina e diminuir o número de pontes cruzadas, comprometendo a força muscular. A elevada produção de radicais livres pode também comprometer o funcionamento da bomba de sódio/potássio no músculo esquelético e causar fadiga muscular.¹⁷

A contração muscular esquelética é um processo complexo que envolve um certo número de proteínas celulares e o sistema de produção de energia, com interação das proteínas contráteis actina e miosina na presença de ATP e Ca^{++} intracelulares. O processo de contração muscular inicia com a chegada de um impulso nervoso na junção neuromuscular. O potencial de ação oriundo do motoneurônio causa liberação de acetilcolina na fenda sináptica, que por sua vez leva à despolarização da célula muscular. Ao atingir o retículo sarcoplasmático, o potencial de ação promove liberação de Ca^{++} , que se liga à troponina e causa uma mudança na posição da tropomiosina. Os sítios ativos existentes na actina são então expostos, permitindo a ligação de uma ponte cruzada de miosina “energizada” na molécula de actina. Quando a atividade neural cessa ao nível da junção neuromuscular, o Ca^{++} é removido do sarcoplasma e bombeado ativamente para o retículo sarcoplasmático pela bomba de Ca^{++} , quebrando o ciclo de contração muscular. O termo “acoplamento excitação-contração” é definido como a sequência de

eventos nos quais o impulso nervoso atinge a membrana muscular e causa encurtamento do músculo via atividade de ponte cruzada.¹⁸

Fadiga nas doenças crônicas

A fadiga clínica é encontrada frequentemente nas doenças crônicas como a IC e o câncer. Diversas adaptações metabólicas, neurológicas e miofibrilares estão envolvidas nessas condições e implicadas no aparecimento da fadiga.¹⁹ Ewans & Lambert⁴ apontaram que a caquexia e o descondicionamento estão provavelmente implicados na persistência da fadiga ao término do tratamento e após a resolução da doença.

Fadiga na insuficiência cardíaca

A fadiga e a dispneia são sintomas cardinais da IC. A fadiga é desencadeada por uma inadequada perfusão sanguínea que afeta os músculos respiratórios e periféricos e acarreta diminuição da capacidade oxidativa. Já a sensação de dispneia é causada pela demanda excessiva de ventilação ou por distúrbio ventilatório oriundo de sistemas sensoriais envolvidos com a respiração. O sintoma fadiga pode ser causado pela caquexia cardíaca e má-nutrição que acompanham o estágio metabólico severo da doença.⁸ Os pacientes com IC avançada podem desenvolver sarcopenia associada ao envelhecimento e à inatividade física, acarretando piora da fadiga. O sintoma fadiga ligado à IC está relacionado também à anemia, apneia do sono, distúrbio eletrolítico, uso de betabloqueadores e diuréticos, além de depressão.²⁰

A intolerância ao exercício, presente na IC, pode estar envolvida com limitação central (resposta cronotrópica e fração de ejeção reduzidas) ou periférica (disfunção endotelial com menor liberação de óxido nítrico, aumento da resistência periférica total e menor resposta vasodilatadora). Já a fraqueza da musculatura ventilatória, encontrada na IC, é também uma limitação que pode refletir um maior aumento no trabalho do diafragma, desencadeando uma sensação de dispneia.²¹

Outra adaptação encontrada na IC que pode contribuir para agravar a fadiga é a diminuição da função contrátil. A miopatia na IC reflete claramente a redução da fosforilação oxidativa com o aumento das fibras tipo IIb e diminuição das fibras tipo I, consideradas determinantes na redução da capacidade funcional. O uso de medicamentos empregados na IC, tais como

a losartana e o enalapril, melhoram a tolerância ao exercício com a normalização da composição das fibras musculares (ou seja, redução das fibras glicolíticas [tipo IIb] e aumento das fibras aeróbicas [tipo I]), além de melhorar o gasto energético máximo (VO_2).²² Resultados semelhantes foram obtidos com treinamento físico em pacientes com IC, o que resultou na melhora da endurance, atividade física e fosforilação oxidativa da musculatura esquelética.²³

A eventual fraqueza muscular dos pacientes com IC pode ser atribuída a alterações na função e quantidade de proteínas dos miofilamentos e não apenas à atrofia muscular. Essas alterações são provavelmente secundárias e aparentes em relação ao descondicionamento e/ou desuso provenientes da doença e permitem a definição do fenótipo muscular dos pacientes com IC.^{24,25}

Avaliação da fadiga na insuficiência cardíaca

Há várias escalas validadas para mensuração dos sintomas na assistência a pacientes com IC, o que permite um cuidado diferenciado a cada paciente a partir dos escores apresentados. Para melhor compreensão dos sintomas, são utilizadas escalas numéricas com intuito de avaliar aspectos físicos, emocionais e cognitivos do paciente em relação aos aspectos observados por outros profissionais, tais como o Sistema de Avaliação de Sintomas de Edmonton (ESAS). As informações coletadas pelo ESAS auxiliam na mensuração de sintomas da IC não tradicionalmente avaliados.²⁶

O ESAS é um instrumento simples e fácil de ser aplicado, podendo ser preenchido pelo próprio paciente (autoavaliação) ou por familiar ou profissional. Esta escala é composta por 10 sintomas comuns encontrados em pacientes com câncer recebendo cuidados paliativos, incluindo falta de apetite, fadiga, náusea, depressão, sonolência, ansiedade, dor, dispneia, mal-estar e outros sintomas. A escala possui uma graduação que varia de 0 a 10, onde 0 representa a ausência do sintoma pesquisado e 10 a presença do sintoma pesquisado em sua mais forte intensidade.²⁶

Um estudo prospectivo conduzido no Canadá avaliou a aplicabilidade de diferentes questionários de cuidados paliativos em pacientes com IC. O estudo correlacionou a classe funcional do *New York Heart Association* (NYHA) e o *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) com as escalas de cuidados paliativos ESAS e Escala de Desempenho Paliativo (PPS). O estudo encontrou uma correlação positiva entre a PPS e o ESAS com a NYHA

($R2 = 0,57$, $p = 0,001$); entretanto, o questionário KCCQ apresentou uma correlação negativa com o ESAS ($R2 = -0,72$, $p = 0,001$). Em função da dificuldade da identificação de pacientes com IC elegíveis para cuidados paliativos, estas ferramentas podem ser úteis na prática clínica.²⁷

A fadiga relacionada ao câncer

O sintoma fadiga está diretamente ligado ao próprio câncer e aos efeitos colaterais do seu tratamento, dentre eles, a toxicidade à quimioterapia. Os pacientes com câncer que apresentam fadiga severa durante o tratamento permanecem com fadiga após o término da terapia ou da resolução da doença. A cronicidade da fadiga está implicada em possíveis adaptações metabólicas e fisiológicas, tais como o descondicionamento e a caquexia. O aumento da atividade física é uma estratégia adotada para diminuir a perda de musculatura esquelética durante a quimioterapia.²⁸

A caquexia no câncer é caracterizada por uma perda contínua de massa muscular esquelética, podendo causar fraqueza generalizada e fadiga. Roberts et al.²⁹ investigaram a fraqueza muscular do diafragma decorrente da caquexia ligada ao câncer em modelos animais e observaram que a fraqueza muscular era atribuída à atrofia muscular e à disfunção contrátil muscular.

Lee et al.³⁰ avaliaram a diferença do desempenho físico entre mulheres e homens portadores ou não de linfoma, com aplicação do teste da caminhada de 6 minutos (TC6M) e do Inventário Breve de Fadiga. Os resultados obtidos mostraram um escore maior de fadiga nos pacientes com piora da capacidade física funcional.

A natureza multifatorial da fadiga ligada ao câncer dificulta a identificação dos mecanismos subjacentes envolvidos nesta doença. Bower et al.³¹ confirmaram a relação entre o aumento de citocinas inflamatórias com o agravamento da fadiga em pacientes com câncer de mama e próstata durante o tratamento. Dower et al.³² demonstraram que mulheres com câncer de mama e fadigadas apresentavam níveis reduzidos de cortisol pela manhã, sugerindo possíveis alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Fink et al.³³ constataram que níveis baixos de hemoglobina, depressão e limitação física podem ser considerados fatores predisponentes de fadiga.

O diagnóstico da fadiga relacionada ao câncer é realizado com exclusão de causas reversíveis que podem ser tratadas e investigadas. Dentre as causas reversíveis citadas estão o tipo de fadiga, hipotireoidismo, anemia, distúrbio de sono, dor, estresse emocional,

climatério, distúrbios eletrolíticos, efeitos adversos de medicamentos, disfunção cardíaca, renal e hepática, miopatias e fibrose pulmonar.³⁴ O diagnóstico da fadiga pode ser complementado com informações da história clínica, exames físico e laboratoriais do paciente e aplicação de instrumentos para avaliação de fadiga por uma equipe multidisciplinar.

O *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, versão 4.0) do National Cancer Institute dos Estados Unidos estabelece uma graduação da fadiga oncológica que é bastante utilizada pelos oncologistas brasileiros (figura 1).³⁵

Dimeo et al.³⁶ concluíram que os exercícios são os únicos fatores com fortes evidências no controle da fadiga durante e após o tratamento de tumores de mama, próstata e diversos outros tumores sólidos. Schwartz et al.³⁷ apontaram a eficácia de exercícios terapêuticos na melhora da fadiga e da qualidade de vida dos pacientes, com diminuição dos efeitos adversos das terapias contra o câncer. Um treinamento aeróbico realizado durante 4 meses por mulheres com hipertensão, doença cardiovascular e câncer de mama em tratamento resultou na redução da pressão sistólica e diastólica e da frequência cardíaca de repouso. Já uma revisão sistemática envolvendo 4.826 participantes com câncer mostrou uma melhora na qualidade de vida e na capacidade funcional durante e após um programa de treinamento com exercícios (tabelas 1 e 2).³⁸

Tabela 1 - Efeitos dos exercícios antes e após o tratamento oncológico

Antes do tratamento	Após o tratamento
Melhora da função cardiorrespiratória e cardiovascular	Melhora da autoestima, humor e autoimagem
Efeitos sobre a composição corporal (preservação ou ganho de massa muscular e perda de massa gorda)	Redução da duração da hospitalização
Melhora no fortalecimento e flexibilidade muscular	Redução do estresse, depressão e ansiedade
Melhora do sistema imune	Redução dos efeitos adversos sérios, incluindo náuseas, fadiga e dor

Fonte: Adaptado de Mishra SI et al, 2012³⁸

Riscos da cardiotoxicidade

Os sinais e sintomas da IC podem ser semelhantes aos observados em pacientes oncológicos. A fadiga é uma manifestação clínica comum em ambas as patologias. No câncer, pode se agravar em decorrência do tratamento oncológico, que aumenta o risco de agressão ao miocárdio, podendo então desencadear complicações cardiovasculares.³⁹

O declínio substancial da capacidade cardiopulmonar é decorrente da imobilidade, cronicidade da fadiga, perda de massa muscular, anemia, aumento da atividade inflamatória, alterações na coagulação e eventos adversos da quimioterapia e/ou radioterapia. Todas essas alterações levam conseqüentemente a uma piora na qualidade de vida do paciente oncológico.³⁹

A cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia tem sido a grande preocupação de oncologistas e cardiologistas na busca de uma identificação precoce da disfunção cardíaca e na monitorização da função cardiovascular durante o tratamento. A toxicidade cardíaca é uma das complicações mais importantes da terapêutica oncológica e é responsável por considerável morbimortalidade.⁴⁰

Diversos medicamentos oncológicos têm sido relacionados à disfunção do ventrículo esquerdo, especialmente medicamentos do grupo das antraciclinas, como a doxorubicina. A cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas manifesta-se de forma aguda (< 3 meses após o tratamento) ou tardia (3 a 12 meses após o tratamento), mas pode também ocorrer após 1 ano do tratamento. De acordo com Suter & Ewer,⁴¹ os medicamentos podem ser classificados pelo dano que provocam ao miocárdio como causadores de lesão reversível (tipo 1) e lesão irreversível (tipo 2). Um dos efeitos da toxicidade cardíaca pelas antraciclinas envolve o estresse oxidativo e peroxidação lipídica nos cardiomiócitos. Swain et al.⁴² identificaram 149 eventos cardíacos e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em 50% de 630 pacientes oncológicos tratados com doxorubicina.⁴³ Uma avaliação hemodinâmica não invasiva dos pacientes com IC mostrou aumento das seguintes variáveis: débito cardíaco, volume sistólico, frequência cardíaca e pressão arterial.⁴³

Entre os eventos lesivos dos agentes/fármacos quimioterápicos no sistema cardiovascular destacam-se a IC, hipertensão arterial, doença tromboembólica e doenças do miocárdio (Tabela 3). Os principais fatores de risco para a cardiotoxicidade com quimioterápicos são a hipertensão, idade acima de 60 anos, disfunção prévia

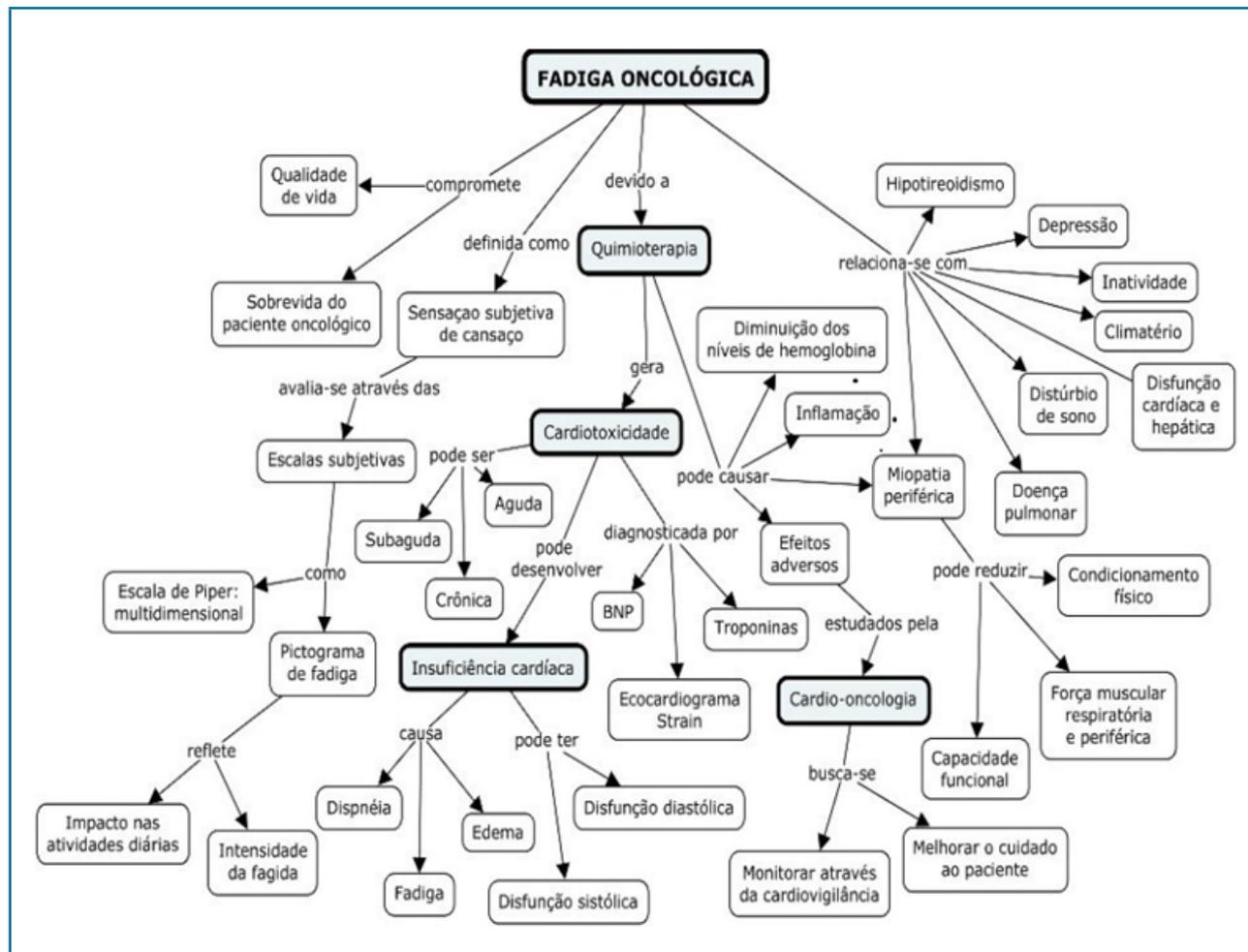


Figura 1 - Mapa conceitual da fadiga relacionada ao câncer.

Fonte: Autor, 2017.

do ventrículo esquerdo e irradiação torácica prévia. A cardiotoxicidade pode aparecer de forma aguda, subaguda e tardia, conforme a sua apresentação clínica.¹

O diagnóstico da cardiotoxicidade é estabelecido através de biomarcadores (entre eles o peptídeo natriurético cerebral [BNP] e as troponinas) e recursos ecocardiográficos. Cerca de um terço dos pacientes apresentam elevação nos níveis de troponinas, que são um marcador sensível e específico de lesão miocárdica com capacidade de sinalizar o desenvolvimento de disfunção ventricular em pacientes que receberam doses elevadas de quimioterápicos.⁴⁴

A *European Society of Cardiology* propõe atualmente uma discussão sobre a relevância dos biomarcadores e das avaliações seriadas de FEVE na prática clínica e na pesquisa. O emprego concomitante de amostras de sangue na dosagem dos níveis de biomarcadores

e caracterização de fatores genéticos e epigenéticos podem ser úteis na identificação de pacientes com câncer suscetíveis ou resistentes à cardiotoxicidade. Desta forma, é possível uma comparação de resultados clinicamente relevantes antes e durante o tratamento do câncer, permitindo o planejamento de estratégias baseadas em evidências pela cardio-oncologia.⁴⁵

Avaliação da fadiga oncológica

Questionários padronizados têm sido incorporados na avaliação da fadiga. Há diversos instrumentos de avaliação de fadiga, dos quais sete foram validados no Brasil para avaliação do impacto da fadiga na qualidade de vida do paciente oncológico.⁵²

O Pictograma de Fadiga, elaborado para avaliação da intensidade e impacto da fadiga em pacientes

com câncer, é um instrumento útil na prática clínica e na pesquisa (Figura 2). É descrito como sendo um método rápido, simples, válido, confiável e aplicável

Tabela 2 - Diferenças entre fadiga oncológica e fadiga ligada à IC

Fadiga oncológica	Fadiga ligada à IC
Fraqueza muscular generalizada	Fraqueza muscular respiratória e periférica
Não melhora com o repouso ou sono	Melhora com período de repouso e sono
Agrava com quimioterapia e/ou radioterapia	Piora com uso de corticoides e anti-inflamatórios
Não tem associação direta com a dispneia	Associada a dispneia aos esforços
Disfunção do sistema nervoso central e periférico	Disfunção sistema nervoso periférico
Desuso das fibras musculares e alteração contrátil	Atrofia das fibras musculares Tipo I aeróbicas
Desencadeada por baixos níveis de hemoglobina, cortisol, TSH e T4 livre	Desencadeada pelo aumento de mediadores inflamatórios
Associada a piora do estado nutricional	Associada à caquexia cardíaca com o avanço da doença

Fonte: Autor, 2017

em pacientes com câncer e com baixa escolaridade, apesar de necessitar ajustes para aplicação em pessoas saudáveis. Este instrumento foi validado no Brasil em 2007 em 584 pacientes com diferentes tipos e estágios de câncer em tratamento ou não com radioterapia atendidos em quatro ambulatórios de oncologia do município de São Paulo.⁵³

Outra forma de avaliação é a Escala de Fadiga de Piper. Revisada e validada no Brasil em 2009, essa escala abrange todas as dimensões da fadiga e pode ser aplicada a pacientes oncológicos em todos os estágios da doença. Essa escala estabelece um ponto de corte a partir do qual o indivíduo deve ser considerado como fadigado.⁵⁴ Outro questionário bastante utilizado é o *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue* (FACT-F), que foi validado e aplicado em um estudo desenvolvido no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) em 2008 e demonstrou um impacto negativo da fadiga na qualidade de vida de pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia.⁵⁵

Conclusão

Embora a fadiga seja um sintoma comum em pacientes com câncer, é pouco valorizada na clínica diária. Nas últimas décadas, a fadiga tem tido um reconhecimento cada vez maior pelo seu impacto na qualidade de vida e sobrevida do paciente. A fadiga também é um dos sintomas cardinais da IC. A cardiovigilância e a cardio-

Tabela 3 - "Gatilhos" fisiopatológicos da doença arterial coronariana no tratamento do câncer

Fármaco quimioterápico	Mecanismo fisiopatológico	Potencial chance de eventos coronarianos
5-fluorouracil, capecitabina, gencitabina	Lesão endotelial e vasoespasmos	Acima de 18% de aumento no risco de isquemia miocárdica e de 10% no risco de isquemia silenciosa
Componentes platina - cisplatina	Trombose arterial e pró-coagulante	20 anos de risco absoluto acima de 8% após câncer testicular
Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF): bevacizumabe, sorafenibe, sunitinibe	Pró-coagulante, trombose arterial Lesão endotelial	Risco de trombose arterial: bevacizumabe 3,8%, sorafenibe 1,7% e sunitinibe 1,4%
Radioterapia	Lesão endotelial, ruptura de plaqueta e trombose	Aumento de 2 a 7 vezes no risco relativo de infarto miocárdio 10% de eventos coronarianos em sobreviventes de linfoma de Hodgkin O risco é proporcional à dose de radiação

Fonte: Adaptado European Society of Cardiology (ESC)



oncologia são conceitos que vêm sendo incorporados pelas equipes multidisciplinares que atuam junto ao paciente com câncer. Dessa forma, a identificação da fadiga e de seus mecanismos fisiopatológicos, a sua correta estratificação e a sua abordagem terapêutica são etapas fundamentais a serem cumpridas pelos profissionais de saúde envolvidos no cuidado do paciente com câncer.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Borges JA, Quintão MMP, Chermont SSMC, Mendonça Filho HTF, Mesquita ET. Obtenção de dados: Borges JA, Quintão MMP, Chermont SSMC, Mendonça Filho HTF, Mesquita ET. Análise e interpretação dos dados: Borges JA, Quintão MMP, Chermont SSMC, Mendonça Filho HTF, Mesquita ET. Análise estatística: Borges JA. Redação do manuscrito: Borges JA, Quintão MMP, Chermont SSMC, Mendonça Filho HTF, Mesquita ET. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:

Borges JA, Quintão MMP, Chermont SSMC, Mendonça Filho HTF, Mesquita ET.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Jacqueline Aparecida Borges pela Universidade Federal Fluminense e INCA - RJ.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, et al; Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. [I Brazilian guideline for cardio-oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl.1):1-52.
- Lis CG, Rodeghier M, Grutsch JF, Gupta D. Distribution and determinants of patient satisfaction in oncology with a focus on health related quality of life. *BMC Health Serv Res*. 2009 Oct 21;9:190.
- Mota DD, Cruz DA, Pimenta CA. Fadiga: uma análise de conceito. *Acta Paul Enferm*. 2005;18(3):285-93.
- Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(1 Suppl):S29-46.
- Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G; Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3385-91.
- Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer*. 2000; 92(6 Suppl):1678-83.
- Mettaufer B, Zoll J, Sanchez H, Lampert E, Ribera F, Veksler V, et al. Oxidative capacity of skeletal muscle in heart failure patients versus sedentary or active control subjects *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):947-54.
- Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail Rev*. 2017;22(1):25-39.
- Brannstrom S, Boman K. Effects of person-central and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(10):1142-51.
- Markowitz AJ, Rabow MW. Palliative management of fatigue at the close of life: "it feels like my body is just worn out". *JAMA* 2007;298(2):217.
- Barsevick AM, Whitmer K, Walker L. In their own words: using the common sense model to analyze patient descriptions of cancer-related fatigue. *Oncol Nurs*. 2001;28(9):1363-9.
- Zwarts MJ, Bleijenberg G, van Engelen BG. Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(1):2-10.
- Barry BK, Enoka RM. The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. *Integr Comp Biol*. 2007;47(4):465-73.
- Saibene F, Minetti AE. Biomechanical and physiological aspects of legged locomotion in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2003;88(4-5):297-316.
- Powers SK, Howley ET. Fisiologia do exercício. In: *Músculo esquelético; estrutura e função*. São Paulo: Manole; 2014.
- Davis MP, Walsh D. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol*. 2010;8(4):164-74.
- Ascensão A, Magalhães J, Oliveira J, Duarte J, Soares J. Fisiologia da fadiga muscular. Delimitação conceptual, modelos de estudo e mecanismos de fadiga de origem central e periférica. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. 2003;3(1):108-23.
- Mckenna MJ, Medved I, Goodman CA, Brown MJ, Bjorksten AR, Murphy KT, et al. N-acetylcysteine attenuates the decline in muscle Na⁺, K⁺ pump activity and delays fatigue during prolonged exercise in humans. *J Physiol*. 2006;576(Pt 1):279-88.
- Maughan D, Toth M. Discerning primary and secondary factors responsible for clinical fatigue in multisystem diseases. *Biology (Basel)*. 2014;3(3):606-22.
- Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, Ziegler C. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(3):198-206.
- Doehmer W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1388-400.
- Vescovo G, Dalla Libera L, Serafin F, Leprotti C, Facchin L, Volterrani M, et al. Improved exercise tolerance after Losartan and Enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. *Circulation*. 1998;98(17):1742-9.
- Dall' Ago P, Stein R, Ribeiro JP. Exercício em pacientes com Insuficiência Cardíaca: do dogma às evidências. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*. 2005;13(4):1-5.
- Miller MS, VanBuren P, LeWinter MM, Braddock JM, Ades PA, Maughan DW, et al. Chronic heart failure decreases cross-bridge kinetics in single skeletal muscle fibres from humans. *J Physiol*. 2010;588(Pt 20):4039-53.
- Rehn TA, Munkvik M, Lunde PK, Sjaastad L, Sejersted OM. Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart failure patients: a disease-specific myopathy or a result of deconditioning? *Heart Fail Rev*. 2012;17(3):421-36.
- Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6-9.
- Ezekowitz JA, Thai V, Hodnefield TS, Sanderson L, Cujec B. The correlation of standard heart failure assessment and palliative care questionnaires in a multidisciplinary heart failure clinic. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(3):379-87.
- Servaes P, Verhagen S, Schreuder HW, Veth RP, Bleijenberg G. Fatigue after treatment for malignant and benign bone and soft tissue tumors. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26(6):1113-22.
- Roberts BM, Ahn B, Smuder AJ, Al-Rajhi M, Gill LC, Beharry AW, et al. Diaphragm and ventilatory dysfunction during cancer cachexia. *FASEB J*. 2013;27(7):2600-10.
- Lee JQ, Simmonds MJ, Wang XS, Novy DM. Difference in physical performance between men and women with and without lymphoma. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(12):1747-52.
- Bower JE, Ganz PA, Tao ML, Hu W, Belin TR, Sepah S, et al. Inflammation biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast cancer and prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5534-40.
- Doehner W, von Haehling S, Anker SD, Lainscak M. Neurohormonal activation and inflammation in chronic cardiopulmonary disease: a brief systematic review. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(9-10):293-6.
- Fink MA, Sullivan SL, Zerwic JJ, Piano MR. Fatigue with systolic heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(5):410-7.
- Escalante CP, Kallen MA, Valdres RU, Morrow PK, Manzuolo EF. Outcomes of a cancer-related fatigue clinic in a comprehensive cancer centre. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(4):691-701.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, 2009. (4.03: June 14, 2010). Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute.
- Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-fatigue after treatment. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1495-9.
- Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(5):718-23.
- Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD008465.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
- Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(5):395-409.

41. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34(15):1102-11.
42. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
43. von Haehling S, Lainscak M, Kung T, Cramer L, Fülster S, Pelzer U, et al. Non-invasive assessment of cardiac hemodynamics in patients with advanced cancer and with chronic heart failure: a pilot feasibility study. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):261-7.
44. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):121-9.
45. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol*. 2002;13(5):797-801.
46. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, Mylonaki N, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(1):75-82.
47. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466-73.
48. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4649-57.
49. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1513-23.
50. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232-9. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(2):156, *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(9):685.
51. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2280-5.
52. Caponero R. Consenso Brasileiro de fadiga. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos*. 2010;3(2 supl 1):3-31.
53. Mota DD, Pimenta CA, Fitch MI. Fatigue Pictogram: an option for assessing fatigue severity and impact. *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(Spe):1079-86.
54. Mota DD, Pimenta CA, Piper BF. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Support Care Cancer*. 2009;17(6):645-52.
55. Ishikawa NM, Thuler LC, Giglio AG, Baldotto CS, de Andrade CJ, Derchain SF, et al. Validation of the Portuguese version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(4):481-90.

