

**AVALIAÇÃO DA FADIGA EM SOBREVIVENTES  
DE CÂNCER INFANTIL E CORRELAÇÃO COM  
SINTOMAS DEPRESSIVOS, DISTÚRBIOS DO  
SONO E VARIÁVEIS CLÍNICAS**

**ROBERTA ZEPPINI MENEZES DA SILVA**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do Título de Mestre  
em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientadora: Profª Dra Beatriz de Camargo**

**São Paulo  
2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Silva, Roberta Zeppini Menezes da

**Avaliação da fadiga em sobreviventes de câncer infantil e correlação com sintomas depressivos, distúrbios do sono e variáveis clínicas** / Roberta Zeppini Menezes da Silva – São Paulo, 2009.

111p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:  
Oncologia.

Orientadora: Beatriz de Camargo

Descritores: 1. FADIGA. 2. SINTOMAS DEPRESSIVOS. 3. DISTÚRBIOS DO SONO. 4. SOBREVIVENTES. 5. CRIANÇA. 6. CÂNCER.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Dra Beatriz pelo incentivo, credibilidade e orientação imprescindíveis para a realização deste projeto

Agradeço a Dra Márcia e a Dra Maria Laura pela cooperação e aprendizado, e a toda a equipe do instituto do sono pelo empenho e dedicação

A Suely e sua equipe pela paciência e eficiência

A Enf. Andréa pela ajuda como profissional e amiga

Aos meus amigos por estarem sempre ao meu lado

A minha família, base e segurança para a realização dos meus sonhos

A todos os pacientes que colaboraram com este estudo

**OBRIGADA**

## RESUMO

Silva RZM. **Avaliação da fadiga em sobreviventes de câncer infantil e correlação com sintomas depressivos, distúrbios do sono e variáveis clínicas.** São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Avanços no tratamento do câncer infantil têm aumentado a sobrevida destes pacientes e alguns efeitos tardios são decorrentes deste tratamento. O sintoma fadiga é um deles, e se apresenta no seu aspecto multidimensional. Pode estar associado a sintomas depressivos e distúrbios do sono. Objetivos: 1) avaliar o sintoma fadiga no seu aspecto multidimensional, 2) associar o sintoma fadiga com sintomas depressivos e distúrbios do sono, 3) avaliar a concordância entre adolescentes e cuidadores acerca da percepção do sintoma fadiga. Métodos: adolescentes (n: 72) entre 13-18 anos, de ambos os sexos, submetidos a tratamento quimioterápico, radioterápico, cirúrgico ou a associação deles, com diagnósticos de Leucemia Linfóide Aguda (16), Leucemia Mieloide Aguda (7), Linfoma de Hodgkin (4), Linfoma não - Hodgkin (12), Sarcoma de Ewing (4), Osteossarcoma (5), Tumor de Wilms (11), Tumor de Células Germinativas (3), Rabdomyosarcoma (4), Sarcomas não rabdomyo (4), Neuroblastoma (1) e Tumor Papilífero de Pâncreas participaram do estudo. A escala Multidimensional do Cansaço – PedsQL, foi utilizada pelo adolescente e seu cuidador (n:65) para a avaliação do sintoma fadiga do paciente sob seu ponto de vista e sob o ponto de vista do cuidador. Esta versão é composta por três sub – escalas com pontuação que varia entre 0-100: fadiga geral, fadiga em relação ao sono, fadiga mental. Os adolescentes foram divididos em dois grupos de acordo com a nota de corte estabelecida a partir do primeiro tercil dos escores: mais fadiga (escores abaixo da nota de corte) e menos fadiga (escores acima da nota de corte). Para avaliação dos sintomas depressivos foi utilizado o Inventário de Depressão de Beck cuja pontuação

varia entre 0 - 63. Para a avaliação dos distúrbios do sono foi realizada a polissonografia (n: 32) e para a avaliação do ciclo sono-vigília a actigrafia (n: 21). Resultados: as médias obtidas para os escores de fadiga para o paciente foram 74,44 para fadiga geral, 63,61 para fadiga em relação ao sono e 69,98 para fadiga mental. A concordância entre os escores obtidos pelos pacientes e pelos cuidadores foi moderada para fadiga geral (kappa 0,47) e mínima para fadiga em relação ao sono e fadiga mental (kappa 0,23 e 0,31 respectivamente). Os sintomas depressivos apresentaram associação com o sexo, meninas apresentaram mais sintomas depressivos (p= 0, 008). Pacientes que tiveram escores mais baixos para fadiga em relação ao sono (p= 0, 002; OR=12,31; IC 2,00 a 97,27), fadiga geral (p= 0, 029; OR =4,62; IC 0,94 a 23,81) e fadiga mental (p=0, 001; OR=8,91; IC 1,66 a 54,43) apresentaram mais sintomas depressivos. Vinte e dois pacientes (68%) apresentaram eficiência diminuída (< 85%) na polissonografia. Tempo total de sono na polissonografia apresentou associação com os escores de fadiga mental (p= 0, 027; OR= 6,67; IC 1,04 a 48,62) e fadiga geral (p= 0, 053 OR= 5,6; IC 0,91 a 38,65), pacientes que tiveram menos que 6h de sono apresentaram mais fadiga. A média da duração do sono durante a noite pela actigrafia foi 7,8h. A escala multidimensional do cansaço – PedsQL e o Inventário de depressão de Beck apresentaram alta consistência interna ( $\alpha$ : 0, 867 e  $\alpha$ : 0,902). A fadiga é um sintoma presente nos sobrevivente do câncer infantil e apresenta associação positiva com os sintomas depressivos. Não encontramos associação significativa com variáveis clínicas e distúrbios do sono.

## SUMMARY

Silva RZM. **[Evaluation of fatigue in young cancer survivors and the correlation with depressive symptoms, sleep disturbances and variable clinics]**. São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

The treatment of children with cancer has significantly improved, but can be associated with subsequent adverse effects, including fatigue. Fatigue is a multidimensional conception and can be correlated with other symptoms like depression and sleep disturbances. Objectives: 1) evaluate fatigue in its multidimensional aspect, 2) Association of fatigue with depressive symptoms and sleep disturbances, 3) evaluate the correlation between adolescents and caregivers with respect to fatigue. Methods: adolescents (n:72) from 13-18 years of age, of both genders, who underwent chemotherapy, radiotherapy, surgery or more than one treatment modality, with diagnoses of Acute Lymphocytic Leukemia (16), Acute Myelogenous Leukemia (7), Hodgkin lymphoma (4), non-Hodgkin Lymphoma (12), Ewing's Sarcoma (4), Osteosarcoma (5), Wilms Tumor (11), Germ Cell Tumors(3), Rhabdomyosarcoma (4), Other Soft Tissue Sarcoma (4), Neuroblastoma (1), Pancreatic Tumor (1), participated in this study. The Pediatric Quality of life inventory (PedsQL) – Multidimensional fatigue scale for adolescents and the PedsQL parent proxy-report for the parents (n:65) were used to evaluate fatigue. This version encompasses 3 subscales with scores between 0-100: general fatigue, sleep-rest fatigue, and cognitive fatigue. The adolescents were divided into two groups in accordance with the score cutoff point set from the first tertiary (scores lower than the cutoff point): more fatigue (scores lower than the cutoff point) and less fatigue (scores higher than the cutoff point). The Beck Depression Inventory (BDI) questionnaire was used to evaluate depressive symptoms with the scores between 0-63. Nocturnal Polysomnography was used to evaluate sleep disturbances (n: 32) and an

Actigraph monitor to evaluate rest/activity cycles (n: 21). The average patient self-report PedsQL Multidimensional Fatigue subscale score for General Fatigue was 74.44, for Sleep/Rest Fatigue 63,61 and for Cognitive Fatigue 69,98. Moderate correlation was found between the reports of the adolescents and those of the caregivers for general fatigue (kappa .47) and weak correlation for sleep-rest fatigue and cognitive fatigue (kappa .23 and .31 respectively). Depressive symptoms were correlated with gender; girls had more depressive symptoms (p.008). Patients who had lower scores for sleep-rest fatigue (p.002; OR:12,31; IC 2,00 to 97,27), for general fatigue (p.029; OR: 4,62; IC 0,94 to 23,81) and for cognitive fatigue (p.001; OR : 8,91; IC 1,66 to 53,43), had more depressive symptoms. Twenty-two (68%) patients had reduced sleep efficiency (<85%). Total sleep time was related to the cognitive (p.027; OR 6,67; IC 1,04 to 48,62) and general (p.053 ; OR 5,6; IC 0,91 to 38,65) fatigue scores; children who slept less than 6 hours had more fatigue. Average nighttime sleep was 7.8 hours, when measured by actigraphy. There was high internal consistency for the PedsQL Multidimensional fatigue scale ( $\alpha$ : .867) and for the Beck Depression Inventory ( $\alpha$ : .902). Fatigue is a current symptom in young cancer survivors, and is definitely linked to depressive symptoms in these patients. We did not encounter significant association between the variable clinics and sleep disturbances.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Adaptação do modelo de fadiga.....	23
<b>Figura 2</b>	Adaptação do modelo de fadiga.....	24
<b>Figura 3</b>	Exemplo dos parâmetros utilizados na avaliação do sono através da actigrafia.....	47
<b>Figura 4</b>	Exemplo de um exame de actigrafia.....	48
<b>Figura 5</b>	Grau de concordância Kappa.....	50
<b>Figura 6</b>	Correlação entre duração do sono e escores de fadiga geral.....	72
<b>Figura 7</b>	Correlação entre tempo total de sono e escores de fadiga geral.....	72
<b>Figura 8</b>	Correlação entre tempo acordado após início do sono e escores de fadiga geral.....	73
<b>Figura 9</b>	Correlação entre eficiência do sono e escores de fadiga geral.....	73
<b>Figura 10</b>	Correlação entre duração do sono e os escores de fadiga em relação ao sono.....	73
<b>Figura 11</b>	Correlação entre tempo total de sono e escores da fadiga em relação ao sono.....	74

<b>Figura 12</b>	Correlação entre tempo acordado após início do sono e fadiga em relação ao sono.....	74
<b>Figura 13</b>	Correlação entre eficiência do sono e os escores de fadiga em relação ao sono.....	74
<b>Figura 14</b>	Correlação entre duração do sono e os escores de fadiga mental.....	75
<b>Figura 15</b>	Correlação entre tempo total de sono e os escores de fadiga mental.....	75
<b>Figura 16</b>	Correlação entre tempo acordado após início do sono e os escores de fadiga mental.....	75
<b>Figura 17</b>	Correlação entre eficiência e os escores de fadiga mental....	76

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Frequência absoluta e relativa dos pacientes segundo o diagnóstico.....	52
<b>Tabela 2</b>	Frequência absoluta e relativa dos pacientes de acordo com a modalidade terapêutica.....	53
<b>Tabela 3</b>	Frequência absoluta e relativa dos pacientes de acordo com o agrupamento das modalidades terapêuticas recebidas.....	5
<b>Tabela 4</b>	Frequência absoluta e relativa dos pacientes de acordo com o intervalo do término tratamento.....	54
<b>Tabela 5</b>	Medidas de tendência central e dispersão dos escores de fadiga geral, fadiga em relação ao sono e fadiga mental segundo avaliação do paciente.....	55
<b>Tabela 6</b>	Medidas de tendência central e dispersão dos escores de fadiga geral, fadiga em relação ao sono e fadiga mental dos adolescentes segundo avaliação do cuidador.....	55
<b>Tabela 7</b>	Frequência absoluta e relativa dos pacientes e dos cuidadores de acordo com escores de fadiga obtidos a partir do ponto de corte.....	56
<b>Tabela 8</b>	Concordância entre cuidadores e pacientes para as respostas de fadiga geral.....	56
<b>Tabela 9</b>	Concordância entre cuidadores e pacientes para as respostas de fadiga em relação ao sono.....	57

<b>Tabela 10</b>	Concordância entre cuidadores e paciente para as respostas de fadiga mental.....	57
<b>Tabela 11</b>	Frequência absoluta e relativa dos pacientes de acordo com intensidade dos sintomas depressivos.....	58
<b>Tabela 12</b>	Frequência absoluta e relativa dos pacientes segundo as variáveis avaliadas na polissonografia.....	59
<b>Tabela 13</b>	Medidas de tendência central e dispersão das variáveis avaliadas na actigrafia.....	60
<b>Tabela 14</b>	Associação entre fadiga geral com variáveis clínicas.....	62
<b>Tabela 15</b>	Associação entre fadiga em relação ao sono com variáveis clínicas.....	63
<b>Tabela 16</b>	Associação entre fadiga mental com variáveis clínicas.....	64
<b>Tabela 17</b>	Correlação entre a fadiga geral, fadiga em relação ao sono e mental e as variáveis referentes à duração do tratamento e idade.....	65
<b>Tabela 18</b>	Associação entre fadiga geral com sintomas depressivos.....	66
<b>Tabela 19</b>	Associação entre fadiga em relação ao sono com sintomas depressivos.....	66
<b>Tabela 20</b>	Associação entre fadiga mental com sintomas depressivos.....	67
<b>Tabela 21</b>	Associação entre fadiga geral com variáveis relacionadas à polissonografia.....	68

<b>Tabela 22</b>	Associação entre fadiga em relação ao sono e variáveis relacionadas à polissonografia.....	69
<b>Tabela 23</b>	Associação entre fadiga mental e variáveis relacionadas à polissonografia.....	70
<b>Tabela 24</b>	Correlação entre as variáveis avaliadas na actigrafia e o sintoma fadiga geral.....	71
<b>Tabela 25</b>	Correlação entre as variáveis avaliadas na actigrafia e o sintoma fadiga em relação ao sono.....	71
<b>Tabela 26</b>	Correlação entre as variáveis avaliadas na actigrafia e o sintoma fadiga mental.....	72
<b>Tabela 27</b>	Associação entre sexo e presença de sintomas depressivos...	76

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>5-HT</b>	Serotonina
<b>ADH</b>	Vasopressina
<b>ADP</b>	Adenosina difosfato
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>BDI</b>	Inventário de depressão de beck
<b>CFS</b>	Síndrome da fadiga crônica
<b>CFS – LIKE</b>	Síndrome da fadiga crônica like
<b>CID-10</b>	Classificação Internacional de Doenças
<b>CRH</b>	Hormônio corticotrópico
<b>CRSF</b>	Síndrome da fadiga relacionada ao câncer
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>EMG</b>	Eletromiograma
<b>EOG</b>	Eletrooculograma
<b>ICCC</b>	International Classification of Childhood Cancer
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LH</b>	Linfoma de Hodgkin
<b>LLA</b>	Leucemia linfóide aguda
<b>LMA</b>	Leucemia mielóide aguda
<b>LNH</b>	Linfoma não Hodgkin
<b>NB</b>	Neuroblastoma
<b>NCCN</b>	National comprehensive cancer network
<b>OS</b>	Osteossarcoma
<b>PedsQL</b>	<i>Pediatric quality of life inventory</i>
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RMS</b>	Rabdomiossarcoma
<b>RXT</b>	Radioterapia
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturação de oxihemoglobina
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>TCG</b>	Tumor de células germinativas

<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>TTS</b>	Tempo total de sono
<b>WASO</b>	<i>Wake after sleep onset</i>

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>5</b>
3.1	Sintoma fadiga, fadiga relacionada ao câncer e síndrome da fadiga crônica.....	5
3.2	Fadiga relacionada ao câncer.....	16
3.3	Síndrome da fadiga crônica.....	22
3.4	Mecanismos de fadiga.....	24
3.5	Modelos de fadiga.....	28
3.6	Distúrbios do sono.....	32
<b>4</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
4.1	Casuística.....	35
4.2	Crterios de elegibilidade e exclusão.....	35
4.3	Métodos.....	36
4.3.1	Recrutamento.....	36
4.3.2	Coleta de Dados.....	37
4.4	Variáveis estudadas.....	38
4.5	Banco de dados e análise estatística.....	49
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
5.1	Caracterização dos pacientes segundo variáveis sócio-demográficas.....	51
5.2	Variáveis clínicas.....	51
5.3	Avaliação do sintoma fadiga.....	54
5.4	Avaliação dos sintomas depressivos.....	57
5.5	Avaliação dos distúrbios do sono.....	58

5.6	Associação do sintoma fadiga com variáveis sócio-demográficas e clínicas.....	61
5.7	Associação do sintoma fadiga com sintomas depressivos.....	65
5.8	Associação entre o sintoma fadiga com distúrbios do sono.....	67
5.9	Associação entre sintomas depressivos e variáveis sócio-Demográficas.....	76
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>94</b>

## **ANEXOS**

**Anexo 1** Consentimento pós Informado

**Anexo 2** Autorização para uso do instrumento de avaliação sintoma fadiga

**Anexo 3** Ficha Clínica

**Anexo 4** PedsQL Escala Multidimensional do Cansaço (Escala multidimensional do cansaço (relato do adolescente)

**Anexo 5** PedsQL Escala Multidimensional do Cansaço (Escala multidimensional do cansaço (relato dos pais sobre o filho / a filha

**Anexo 6** Inventário de depressão de Beck (BDI)

## 1 INTRODUÇÃO

O progresso no desenvolvimento do tratamento do câncer na infância foi espetacular nas últimas quatro décadas. Estima-se que em torno de 70% das crianças acometidas de câncer podem ser curadas, se diagnosticadas precocemente e tratadas em centros especializados. A maioria dessas crianças terá boa qualidade de vida após o tratamento adequado (Ministério da Saúde 2007). O aumento da população de sobreviventes ao câncer pediátrico tem grande importância para a saúde pública (NESS et al. 2008), pelo risco de se tornar uma população portadora de doenças crônicas (BAULD et al. 1998). Os efeitos tardios do tratamento podem ser insidiosos, e ocorrem fora da faixa etária pediátrica, contribuindo para prematuras morbidade e mortalidade (MULROONEY et al. 2008a). Dois terços dos sobreviventes apresentam pelo menos uma condição médica crônica relacionada ao seu tratamento, dos quais 28% apresentam uma condição crônica grave (OEFFINGER et al. 2006). Alguns efeitos tardios são amplamente descritos na literatura, destacando-se os cardiovasculares, pulmonares, endocrinológicos, segundas neoplasias e psicossociais, como depressão e ansiedade (BAULD et al. 1998; RICHARDSON et al. 1999; MULROONEY et al. 2008a; DILLER et al. 2009; HUDSON et al. 2009). *Deficits* no desempenho físico, na capacidade de executar tarefas e, principalmente, na saúde emocional desses pacientes trazem significativo impacto para sua qualidade de vida (NESS et al. 2008). A qualidade de vida

dos sobreviventes ao câncer pediátrico tem sido foco de estudo e, entre os principais fatores que se relacionam à pior qualidade de vida está a fadiga (MEESKE et al. 2004). Este sintoma tem sido amplamente estudado em adultos, e seu conceito na literatura médica ainda vem sendo desenvolvido (WINNINGHAM 2000). O termo tem origem no latim *fatigare*, e é amplamente utilizado na área de ciências, fisiologia e engenharia. A fadiga pode ser definida como “1. cansaço; 2. fraqueza ou falha de uma pessoa ou material como resultado de um estresse prolongado; 3. diminuição da habilidade de um organismo ou parte de um órgão como resultado de estimulação excessiva e esforço prolongado”. Em seres humanos inicialmente os estudos relacionavam fadiga com desempenho físico em atletas, astronautas, pilotos durante a guerra e à medida que o termo foi incorporado à literatura médica também passou a ser mais aceito pelos pacientes, havendo então, a possibilidade de se perceber que ela também fazia parte do processo de doença (WINNINGHAM 2000). Diferentemente das outras sequelas do tratamento do câncer infantil, a fadiga ainda foi pouco estudada. Estudos mostram sua relação com distúrbios do sono, sintomas depressivos e impacto negativo na qualidade de vida dos sobreviventes do câncer infantil (LANGEVELD et al. 2002, 2003; MEESKE et al. 2005; MULROONEY et al. 2008b). O primeiro estudo que demonstrou a relação entre ausência de fadiga como sinônimo de bem-estar foi realizado em 1973, por Herzlich et al. (1973), citado por KRISHNASAMY e FIELD (2004, 125). Ao longo dos anos, estudos demonstraram que energia, vitalidade e força são consideradas a base do conceito de saúde. Possuir

saúde e energia significa possibilidade de desenvolver um papel na sociedade (KRISHNASAMY e FIELD 2004). Como citado anteriormente, a sobrevivência do paciente tratado de câncer na infância tem aumentado, e este indivíduo deve ser reinserido na sociedade com saúde, ou com a menor quantidade de sequelas. Entender os efeitos tardios faz parte do processo de tentar evitá-los, assim como de oferecer melhor assistência aos pacientes, minimizando-os.

Diante da importância do sintoma, de seu grande impacto na qualidade de vida, mesmo após o término do tratamento, optamos por realizar este estudo em pacientes tratados de câncer durante a infância a fim de avaliarmos o sintoma fadiga na nossa população.

## **2 OBJETIVOS**

- 1 Avaliar a fadiga no seu conjunto de sintomas (aspecto multidimensional) em adolescentes tratados de câncer na infância;
- 2 Associar os sintomas depressivos, os distúrbios do sono, e as características clínicas, terapêuticas e sócio-demográficas ao sintoma fadiga;
3. Avaliar a concordância entre a percepção de fadiga pelos pacientes e seus cuidadores.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 SINTOMA FADIGA, FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER E SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA**

A fadiga é descrita como uma experiência subjetiva de exaustão que afeta indivíduos saudáveis e doentes. É um dos sintomas mais frequentes em pacientes com câncer; é de grande magnitude e desproporcional ao esforço físico, para muitos sendo considerado o mais penoso dos sintomas e o que mais interfere na vida diária desses pacientes (VISSER e SMETS 1998). Está presente em 60 a 90% dos pacientes com diagnóstico de câncer (IRVINE et al. 1994; MORROW 2007). É descrita como uma variedade de problemas: cansaço, fraqueza, diminuição de energia, incapacidade em manter um esforço, perda de força motora, mobilidade prejudicada, sonolência, confusão, apatia, dificuldade de concentração, incapacidade, senso de inadequação. Fica evidente, portanto, seu aspecto multidimensional, apresentando características físicas, cognitivas e afetivas (BARNES e BRUERA 2002). Algumas definições têm sido elaboradas para a descrição desse sintoma, como “diminuição do desempenho físico” (Grandjean 1968, citado por HIGGINSON et al. 2004, p.1) “fenômeno subjetivo relacionado com perda de energia, distúrbios do sono, déficits de atenção, diminuição de função, déficits somáticos e fraqueza”, “estado subjetivo de exaustão e diminuição da capacidade para trabalho físico e mental que não é aliviada

com o repouso“ (Piper et al. 1989 e Piper 1992 citado por HIGGINSON et al. 2004, p.1) entre outras. A definição mais adequada talvez seja “fadiga é aquilo que o paciente diz que é” (WINNINGHAM 2000). Na população geral a sensação de cansaço acomete 20 a 30% das mulheres. Cinquenta e cinco a cada cem indivíduos saudáveis identificam a sensação de fadiga física ou cansaço, 21% a sensação de fadiga afetiva e 24%, cognitiva (CELLA et al. 2002). Em indivíduos saudáveis a fadiga exerce um papel protetor, sinaliza um desequilíbrio entre descanso e atividade, e regula uma resposta a um estresse físico e/ou psicológico. Apresenta como característica melhorar após o repouso (SERVAES et al. 2002). A fadiga no indivíduo com câncer difere da fadiga do indivíduo saudável por não ser reversível, não melhorar com o repouso e ser mais debilitante, exercendo impacto significativo na qualidade de vida do paciente. Neste indivíduo a fadiga está relacionada ao câncer ou ao seu tratamento (CELLA et al. 2001, 2002; STONE et al. 2003, HOFMAN et al. 2007; MORROW 2007). É um dos sintomas iniciais e tende a aumentar durante o tratamento, podendo persistir por meses a anos após seu término (IRVINE et al. 1994; HICKOK et al. 2005). Em estudo realizado por HOFMAN et al. (2004) foram avaliadas as expectativas em indivíduos que receberam o diagnóstico de câncer com relação aos sintomas que poderiam ocorrer durante o tratamento. Entre os sintomas listados neste estudo a fadiga foi um dos mais frequentes; 95% dos pacientes que seriam submetidos a tratamento quimioterápico ou radioterápico demonstraram a expectativa de sentir algum grau de fadiga durante o tratamento. Em revisão bibliográfica de 2002 foram encontradas 26 publicações que investigaram

fadiga em pacientes com câncer. A prevalência durante o tratamento variou entre 25 e 75% de acordo com o grupo estudado e com o método utilizado para sua avaliação; quando o estudo fazia comparação com um grupo-controle, a fadiga era mais frequente e intensa que nos indivíduos saudáveis. Nenhum dos estudos conseguiu mostrar relação entre fadiga e os diferentes tipos de tratamento. Em pacientes com recidiva da doença a fadiga é mais intensa do que naqueles em primeiro tratamento (WANG et al. 2002), e nos pacientes em cuidados paliativos chega a apresentar prevalência de 78% (STONE et al. 2000a). Estudo de base populacional realizado no Reino Unido avaliou 576 pacientes com relação à fadiga. O sintoma estava presente em 58% dos pacientes, afetava suas vidas de maneira mais significativa que qualquer outro sintoma, sendo considerada por 52% deles como o maior problema do tratamento. O achado mais importante do estudo talvez tenha sido que entre todos os pacientes que apresentaram algum grau de fadiga 52% deles nunca falaram sobre o sintoma com seus médicos (STONE et al. 2000b). Os estudos realizados em pacientes fora de tratamento mostraram impacto da fadiga na qualidade de vida. Alteração do sono e alterações psicológicas como ansiedade e depressão foram fatores relacionados à fadiga durante e após o tratamento (BOWER et al. 2000; SERVAES et al. 2002).

Na faixa etária pediátrica a literatura é um pouco mais escassa. O primeiro estudo para se avaliar a fadiga como um sintoma, suas causas e fatores de melhora na população infantil foi realizado em 1998 por HOCKENBERRY-EATON et al. Foram avaliadas duas faixas etárias: de 7 a

12 e de 13 a 16 anos. Os adolescentes descreveram a fadiga de maneira mais minuciosa e conseguiram discriminá-la entre fadiga física e mental, enquanto as crianças a descreveram no seu aspecto físico como uma dificuldade em executar as atividades que antes eram realizadas. Hospitalização, contagem de leucócitos, dor, alterações do sono, tratamento e atividade foram descritos como causas de fadiga para as crianças, enquanto medo, preocupação e aborrecimento foram descritos pelos adolescentes. Para ambas as faixas etárias, atividades recreativas, descanso e manterem-se ocupados foram medidas adotadas para melhora deste sintoma. Alguns adolescentes usavam medicação para dormir. Seguindo a mesma linha de pesquisa, porém avaliando também a fadiga do ponto de vista dos pais e da equipe dos profissionais de saúde, em 1999 foi publicado um segundo estudo por HINDS et al. Resultados semelhantes quanto às definições de fadiga foram encontrados com as crianças enfatizando a fadiga física e os adolescentes, a mental. Com relação a fatores de melhora e piora, ficou evidente a menor capacidade das crianças em descrevê-los. Tanto para as crianças como para os adolescentes foram identificados uma maior quantidade de fatores desencadeantes do que de melhora, o que mostra maior atenção por parte dos pacientes para o que pode lhes causar fadiga. Para os pais e equipe de saúde, a definição foi “diminuição ou total perda de energia”. Para todos os grupos o tratamento e um ambiente não familiar contribuíram para a fadiga. Os pais se sentiram responsáveis por adotar medidas para aliviar a fadiga e a equipe de saúde relatou sua importante influência na medida em que é responsável pelas

intervenções clínicas e informações oferecidas aos pais e pacientes (HINDS et al. 1999). Em estudo com 160 crianças (10 a 18 anos) com diagnóstico de câncer, a perda de energia foi o sintoma mais prevalente, ocorrendo em 49,7% delas (COLLINS et al. 2000).

Em 2000, HOCKENBERRY-EATON e HINDS desenvolveram um programa de estudo com a finalidade de avaliar o conceito de fadiga para crianças que recebiam tratamento quimioterápico, suas causas e fatores de melhora. Oitenta e quatro pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a faixa etária (7 a 12 anos e 13 a 18 anos). Resultados equivalentes aos de seu estudo de 1998 foram encontrados e, a partir das avaliações, foram desenvolvidos e publicados, em 2001, um modelo conceitual composto de quatro categorias de fatores que influenciavam e melhoravam a fadiga, e um instrumento de avaliação. Os fatores foram: ambiental; pessoal e comportamental; cultural, familiar e outros fatores relacionados ao tratamento (HINDS e HOCKENBERRY-EATON 2001).

Outras maneiras de se categorizar a fadiga em crianças e adolescentes foram descritas, como no estudo de DAVIES et al. em 2002. Três tipos de fadiga foram encontrados e mostraram relação com diferentes níveis de energia relatados pelo paciente. Denominou-se cansaço típico, aquele que já havia sido reportado pelo paciente antes da doença e oscilava com momentos de melhora. A fadiga relacionada ao tratamento foi qualitativamente diferente, mais intensa. Tinha início com a hospitalização ou com o tratamento, trazia a sensação de um “cansaço sem fim” com impacto na qualidade de vida do paciente. A fadiga que paralisava

(*shutdown fatigue*) era diferente em duração, intensidade, e levava o paciente a uma “fase de hibernação”. Também se observou nitidamente que os pacientes desenvolveram estratégias de preservação e contenção de energia, e a forma como isso era feito dependia da personalidade e do estilo de vida de cada um (DAVIES et al. 2002).

A maioria dos estudos realizados em pacientes que foram submetidos a tratamento de câncer na infância tinha como foco a qualidade de vida e alterações psicológicas após término do tratamento. Com eles se percebeu que a fadiga permanecia mesmo com o término do tratamento (KANABAR et al. 1995; ZELTZER et al. 1997; MOE et al. 1999).

Em 2000, LANGEVELD et al. realizaram o primeiro estudo com o objetivo de avaliar o sintoma fadiga em sobreviventes de câncer infantil. Foram avaliados 35 pacientes. A fadiga estava presente em metade do grupo na maior parte do tempo: ao acordarem; não melhorava mesmo com 9 horas de sono por noite e causava grande impacto na qualidade de vida, emprego e relacionamentos destes pacientes. Foi descrita como um esforço pessoal máximo físico e mental. Não houve relação com alteração do sono. Esse mesmo grupo de pesquisadores, em 2003, desenvolveu um novo estudo, porém dessa vez comparando um grupo de sobreviventes com um grupo-controle da mesma faixa etária; também foi avaliada a relação da fadiga com sintomas depressivos e fatores demográficos. Não houve diferença quanto à fadiga geral entre os grupos, porém os sobreviventes apresentavam mais fadiga mental e física. Foi proposta uma relação entre fadiga e sintomas depressivos, e as características sócio-demográficas

associadas com mais fadiga foram o sexo feminino e estar desempregado (LANGEVELD et al. 2003). Ainda tentando encontrar fatores correlacionados à fadiga, MEESKE et al. em 2005, estudaram 161 pacientes tratados de leucemia linfóide aguda na infância. Como resultados encontraram prevalência de fadiga de 30%, correlação entre fadiga e depressão, distúrbios do sono, dor, obesidade, alteração da cognição. A fadiga estava inversamente relacionada com a qualidade de vida. O maior estudo até o momento, cujo enfoque foi avaliar a prevalência da fadiga, seus fatores de risco e distúrbios do sono, foi realizado por MULROONEY et al. em 2008b. Este foi um estudo retrospectivo de coorte do qual participaram 26 instituições, comparando 1.897 pacientes tratados de câncer na infância com um grupo-controle (369 irmãos). Houve diferença entre os sobreviventes e o grupo-controle quanto à fadiga, qualidade do sono e sonolência durante o dia. Dezenove por cento dos sobreviventes estavam no grupo de maior fadiga, 16,7% apresentavam alteração do sono (interrupção do sono) e 14%, aumento da sonolência durante o dia. A radioterapia foi um fator do tratamento relacionado a mais fadiga e, como outros fatores, foram encontrados o sexo feminino, insuficiência cardíaca, fibrose pulmonar, depressão e ser solteiro. Obesidade e ter criança em casa se relacionaram com aumento da sonolência durante o dia (MULROONEY et al. 2008b).

Tanto para adultos como para as crianças existe a percepção, pelos cuidadores e pela equipe dos profissionais da área da saúde, de que a fadiga é um problema importante sofrido pelos pacientes, mas ainda pouco se fala sobre ele; aproximadamente metade dos pais ou dos próprios

pacientes conversam sobre a fadiga com seus médicos. De qualquer maneira, o reconhecimento do problema é o primeiro passo para melhorar a assistência oferecida aos doentes (STONE et al. 2003; GIBSON et al. 2005a e b).

Em 1996, foi realizado o primeiro estudo de base populacional por um grupo multidisciplinar de oncologistas, psiquiatras, psicólogos e enfermeiras (FATIGUE COALITION) para a caracterização epidemiológica (incidência, prevalência) da fadiga relacionada ao câncer e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes, assim como definir seus critérios diagnósticos. De acordo com esse estudo, os critérios diagnósticos da “síndrome da fadiga relacionada ao câncer (CRFS)” foram submetidos e incluídos na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (Organização Mundial da Saúde-OMS 1998). Quatrocentos e dezenove pacientes foram avaliados e observou-se que a fadiga esteve presente durante o curso da doença em 78% deles; era definida como cansaço ou perda de energia que ocorria pelo menos uma vez por semana. Em 31% dos pacientes causava prejuízo significativo na rotina diária e em 39% prejuízo relativo na rotina diária. Em 61% deles a fadiga atrapalhou mais a rotina do que a dor (CELLA et al. 1998). O mesmo grupo de pesquisadores fez um segundo estudo com o objetivo de confirmar os resultados do primeiro e avaliar o impacto econômico e social da fadiga para os pacientes e cuidadores. Entre os pacientes que eram economicamente ativos 75% precisaram mudar de emprego por causa da fadiga, e 65% dos cuidadores perderam pelo menos um dia de trabalho no mês (CURT et al. 2000). Para se avaliar a

aplicabilidade dos critérios diagnósticos estabelecidos, usou-se este grupo de pacientes, e a prevalência de fadiga encontrada foi de 17%. No entanto, 64% dos pacientes relataram o sintoma fadiga; e ela estava presente por duas semanas no último mês em 37% dos pacientes da amostra total e 33% dos pacientes tratados há mais de cinco anos (CELLA et al. 2001). Estudo mais recente encontrou semelhantes resultados; a prevalência da CRFS foi de 56% em um grupo de pacientes do sexo feminino durante tratamento; quando foram apenas questionadas sobre a presença do sintoma fadiga, 96% delas relataram apresentar o sintoma (FERNANDES et al. 2006).

Os critérios diagnósticos para CRFS incluídos na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) podem ser assim enumerados:

- A seis ou mais dos seguintes sintomas devem estar presentes diariamente ou quase diariamente por um período de duas semanas no último mês e pelo menos um deles ser fadiga significativa.
- A1 fadiga significativa, diminuição de energia, aumento da necessidade de descanso desproporcional a qualquer alteração recente no nível de atividade
- A2 queixa de fraqueza generalizada ou peso nos membros
- A3 diminuição da concentração ou atenção
- A4 diminuição da motivação ou interesse nas atividades habituais
- A5 insônia ou hipersônia
- A6 experiência do sono como não restaurador
- A7 esforço para superar a inatividade
- A8 importante reação emocional por sentir fadiga (por exemplo: tristeza, frustração, irritabilidade)
- A9 dificuldade de cumprir tarefas diárias por sentir fadiga
- A10 problemas com memória a curto-prazo
- A11 cansaço após esforço com duração de muitas horas
- B os sintomas causam significativos prejuízos sociais, ocupacionais, ou outra área de funcionamento.
- C existem evidências baseadas na história, exame físico, ou achados laboratoriais de que os sintomas são consequência do câncer ou de sua terapia.
- D os sintomas não são consequência primária de comorbidades psiquiátricas como

depressão maior, desordens de somatização, desordens somatofórmicas ou delírio.

Pela sua importância foi desenvolvida uma diretriz clínica pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e a fadiga relacionada ao câncer foi definida como “sensação subjetiva física, emocional, e/ou cognitiva persistente de cansaço ou exaustão relacionado ao câncer ou seu tratamento desproporcional à atividade e que interfere na rotina habitual do paciente” (Clinical Practice Guideline in Oncology-NCCN 2009).

A síndrome da fadiga crônica (CFS) é uma condição que deve ser diferenciada da síndrome da fadiga relacionada ao câncer. Em 1994, seus critérios diagnósticos foram estabelecidos pelo (*US Centers for Disease Control and Prevention- CDC 2009*) e são eles:

- Fadiga crônica persistente ou recorrente;
- Fadiga que persiste pelo menos nos últimos seis meses;
- *Fatigue is of new or definite onset;*
- Fadiga que não é resultado de uma doença orgânica ou esforço contínuo;
- Fadiga que não é aliviada pelo repouso;
- Fadiga que leva a uma substancial redução das atividades educacionais, sociais, e pessoais prévias;

Quatro ou mais dos sintomas devem estar presentes pelo menos nos últimos seis meses: diminuição de memória ou concentração, dor de

garganta, linfonodos cervical ou axilar doloridos, dor muscular, dor em articulações, cefaléia, sono não reparador, astenia após esforço.

Critérios de exclusão:

- Condição médica que explique a fadiga
- Depressão maior (características psicóticas) ou distúrbio bipolar
- Esquizofrenia, demência
- Anorexia e bulimia
- Abuso de álcool ou outros entorpecentes
- Obesidade grave

Apresenta uma prevalência em adultos de até 42%, atingindo mais mulheres (75%) e indivíduos de nível socioeconômico mais baixo. Acomete preferencialmente indivíduos entre 29 e 35 anos, sendo rara em crianças e adolescentes. Sua etiologia parece ser multifatorial, sendo descritos alguns fatores que predis põem, precipitam e perpetuam a síndrome, como infecção, personalidade, estilo de vida, estresse físico e emocional, e outros. É acompanhada por sintomas físicos como cefaléia, mialgia, dor articular, alterações do trato gastrointestinal (PRINS et al. 2006). Em estudo de SERVAES et al. (2001) foram comparados pacientes com síndrome da fadiga crônica e pacientes com história de tratamento para tumor sólido nos últimos seis meses. A experiência de fadiga referida pelos pacientes submetidos a tratamento oncológico foi semelhante à dos pacientes com a síndrome da fadiga crônica. Fadiga intensa estava associada a problemas

de concentração e motivação, diminuição da atividade física e problemas emocionais para ambos os grupos, e houve relação entre fadiga, depressão e ansiedade (SERVAES et al. 2001).

Como os critérios utilizados para adultos não são adequados às crianças, para essa faixa etária usa-se a denominação “síndrome da fadiga crônica-like” (MEARS et al. 2004). Os estudos realizados nesta faixa etária sugerem que com relação à etiologia e associação com alterações psiquiátricas, a “SFC- like” se comporta da mesma maneira que nos adultos. Observa-se também o importante impacto na qualidade de vida (CARTER et al. 1991, 1995; SMITH et al. 1991).

### **3.2 MECANISMOS DE FADIGA**

Os mecanismos de fadiga podem ser categorizados em dois componentes principais: periférico e central. O periférico refere-se às junções neuromusculares e tecido muscular, resulta da incapacidade do sistema neuromuscular periférico executar uma resposta a um estímulo central. A fadiga de origem central se desenvolve no SNC, e ocorre uma falha na transmissão de impulsos pelos neurônios motores (RYAN et al. 2007).

- **Citocinas pró-inflamatórias.** As manifestações comportamentais observadas em pacientes com câncer em tratamento são semelhantes as observadas em modelos animais desenvolvidos para se avaliar o “comportamento na doença” (*illness behavior*) induzida por citocinas (STASI

et al. 2003; WANG 2008). O comportamento do organismo frente a uma agressão é o resultado de uma resposta organizada para a proteção contra um patógeno, e tem como resultado a diminuição do consumo de energia (MORROW et al. 2002). A administração de citocinas como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL-1, IL-6) e interferon em animais provoca anorexia, perda de peso, quebra de proteína e gordura, anemia, febre, aumento dos níveis de cortisol e glucagon, resistência à insulina (STASI et al. 2003; WANG 2008). O tratamento do câncer (quimioterapia e radioterapia) aumenta a produção de citocinas inflamatórias, principalmente IL-6 e TNF, que são as principais descritas em alguns estudos que apresentam correlação positiva com fadiga (RYAN et al. 2007; WANG 2008).

- **Modulação do ritmo circadiano.** O ritmo circadiano são padrões genéticos e fisiológicos endógenos controlados pelo “relógio biológico” do corpo. O ciclo tem 24 horas e pode ser alterado por influências do meio ambiente e fatores psicológicos. Em pacientes com câncer, mudanças no ritmo endócrino (secreção de cortisol, melatonina, prolactina), alteração nos processos metabólicos (temperatura, níveis de proteínas) e alterações no sistema imune (leucócitos, neutrófilos) promovem alterações nesse ciclo. A maioria dos estudos aborda as alterações do ritmo circadiano com enfoque sobre alterações da secreção de cortisol e dos padrões de descanso, porém sabe-se que em portadores de câncer o ciclo pode estar alterado por diversos fatores -- genéticos, psicossociais, ambientais, comportamentais, e efeito direto do tumor no organismo (RYAN et al. 2007; WANG 2008).

- **Metabolismo muscular.** O câncer e/ou seu tratamento pode levar a um déficit no mecanismo de regeneração da adenosina trifosfato (ATP) na musculatura esquelética, com conseqüente comprometimento da capacidade de trabalho mecânico muscular e manifestação dos sintomas de fadiga. A força da musculatura esquelética é resultado da interação entre os filamentos de actina e miosina, e algumas substâncias como cálcio, hidrogênio, potássio, adenosina difosfato (ADP) e adenosina trifosfato participam desse processo de interação. A principal fonte de energia para o processo é o ATP, que é produzido por fosforilação oxidativa dentro da mitocôndria. Alguns estudos demonstram que o câncer e seu tratamento alteram o metabolismo muscular, com déficit no metabolismo do ATP, por diminuição da síntese de proteínas ou acúmulo de metabólitos, diminuição da vascularização com conseqüente diminuição de nutrientes, gerando um microambiente metabólico hostil (acidose tecidual), e diminuição nos níveis intracelulares de ATP (MORROW et al. 2002; ANDREWS et al. 2004; RYAN et al. 2007; WANG 2008).

- **Vagal aferente.** O nervo vago é constituído por várias fibras aferentes que levam sinal das vísceras para o cérebro. O câncer e/ou seu tratamento provocam liberação de agentes neuroativos como serotonina (5-HT), interleucinas (IL-1), TNF, por exemplo, que ativam fibras vagais aferentes levando à diminuição do reflexo somático motor e a alterações mantidas em algumas regiões cerebrais, como o hipotálamo, causando fadiga, aumento

do sono, febre, diminuição do apetite, alteração de memória, dificuldade de concentração, astenia. Esta hipótese tem sido estudada em animais, porém não se explica ainda como tal mecanismo sustenta os sintomas relacionados à fadiga durante anos. Acredita-se que certo grau de plasticidade neuronal ocorra separadamente, como consequência de uma atividade inapropriada vagal (MORROW et al. 2002; ANDREWS et al. 2004; RYAN et al. 2007; WANG 2008).

- **Desregulação de serotonina.** A serotonina é um neurotransmissor produzido nas sinapses pela descarboxilação do triptofano. Tem ações diversas dependendo do tipo e localização do receptor ao qual se liga. Está implicada em humor, apetite, sono, memória, aprendizagem e contração muscular. A relação entre serotonina e fadiga depende de seus níveis na fenda sináptica. Níveis muito elevados ou muito baixos estão associam-se a maior quantidade de sintomas. A serotonina e o TNF interagem por meio de um *feedback* negativo. O TNF altera os níveis de serotonina com atuação central e periférica. No sistema nervoso central aumenta a liberação de serotonina na fenda sináptica e também estimula o transportador de serotonina, responsável por retirar esse neurotransmissor da fenda. Periféricamente, aumenta os níveis de triptofano, precursor da serotonina. Em condições fisiológicas o aumento de serotonina promove *feedback* negativo do TNF. O câncer proporciona aumento na cascata das citoquinas e o *feedback* passa a não ser funcional. Há aumento da expressão do transportador de serotonina, com consequente diminuição dos seus níveis

na fenda. A diminuição estimula aumento da produção de serotonina, porém esta é insuficiente e os níveis de serotonina continuam baixos (MORROW et al. 2002; RYAN et al. 2007). Estudos sobre fadiga induzida por exercício e fadiga crônica também sugerem aumento do nível de serotonina no SNC e aumento dos receptores pós-sinápticos como fatores relacionados ao mecanismo da fadiga associada ao câncer (RYAN et al. 2007). Os sintomas depressivos estão ligados a uma série de disfunções em diferentes neurotransmissores, entre elas redução dos níveis de serotonina na fenda sináptica. A hipótese do nível “ótimo” de serotonina na fenda explica o motivo de o uso de inibidores da recaptação de serotonina causar melhora dos sintomas depressivos, mas sem melhora concomitante da fadiga (ANDREWS et al. 2004; JAGER et al. 2008; WANG 2008).

- **Disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário.** O câncer e/ou seu tratamento causam modificação no eixo hipotálamo-hipofisário, promovendo alterações endócrinas e conseqüente fadiga. O hormônio corticotrópico (CRH) é secretado pelo hipotálamo como resposta a um estresse físico ou fisiológico. Age sinergicamente com a vasopressina (ADH) na liberação da corticotropina (ACTH) pela hipófise anterior, que vai estimular a liberação do cortisol pelo córtex adrenal. O cortisol está envolvido na regulação de pressão sanguínea, função cardiovascular, metabolismo do carboidrato e função imune, e faz um *feedback* negativo no hipotálamo e na hipófise. Sua concentração apresenta variação durante o dia, com maior liberação ao acordar. Experimentos em animais demonstraram que um estresse agudo

causa aumento da expressão do CRH hipotalâmico, e um stress crônico leva a uma diminuição da síntese e liberação do CRH. Em humanos, a fadiga tem sido associada ao hipocortisolismo, porém tem-se demonstrado que a alteração do ritmo diurno do cortisol talvez exerça um papel mais importante no seu mecanismo. Em pacientes com câncer, o uso de corticóides, radioterapia (RXT) e alguns quimioterápicos podem suprimir o eixo hipotálamo-hipofisário. As citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, TNF) estimulam o eixo quando aumentam abruptamente, elevando os níveis de cortisol, porém o estímulo crônico leva a uma diminuição abrupta na síntese e na secreção de cortisol com consequente hipocortisolismo e inibição de outros eixo (STASI et al. 2003; ANDREWS et al. 2004; RYAN et al. 2007; JAGER et al. 2008; WANG 2008).

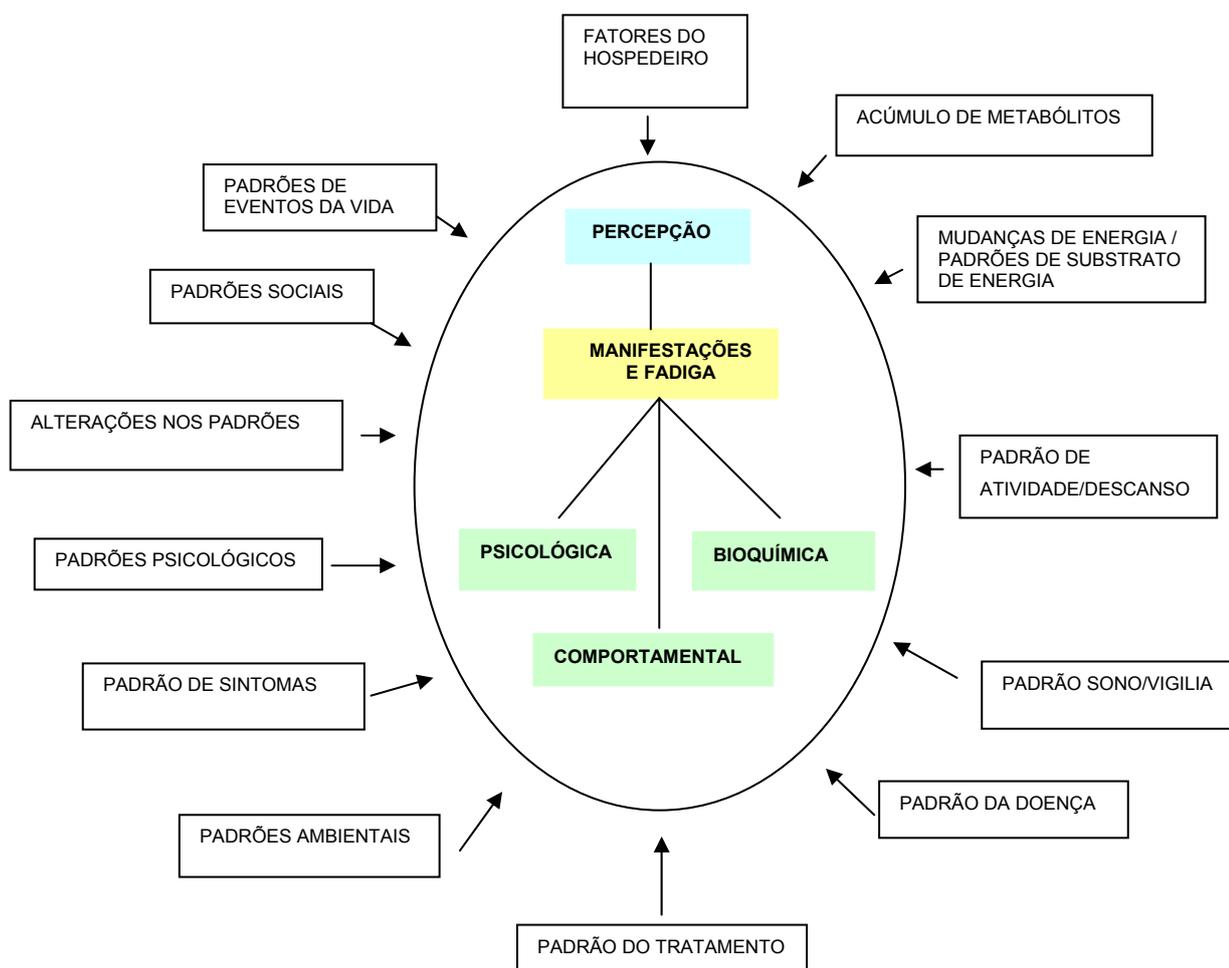
- **Anemia.** A incidência de anemia com o tratamento quimioterápico chega a 63%; com a associação entre quimioterapia e radioterapia, a 40% e apenas radioterapia, a 20%. A anemia aumenta com a idade e está relacionada à piora na qualidade de vida do paciente. Além das causas já conhecidas de anemia naqueles que recebem tratamento oncológico, como sangramento, hemólise, infiltração medular, deficiência nutricional, ocorre também liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas e TNF durante o processo da doença. Estas levam à diminuição da liberação de ferro pelas células duodenais e do retículo endotelial, ocasionando redução da sua disponibilidade. Também levam a apoptose de precursores eritroides,

com conseqüente diminuição da produção de eritropoietina e da eritropoiese (RYAN et al. 2007; JAGER et al. 2008; WANG 2008).

### **3.3 MODELOS DE FADIGA**

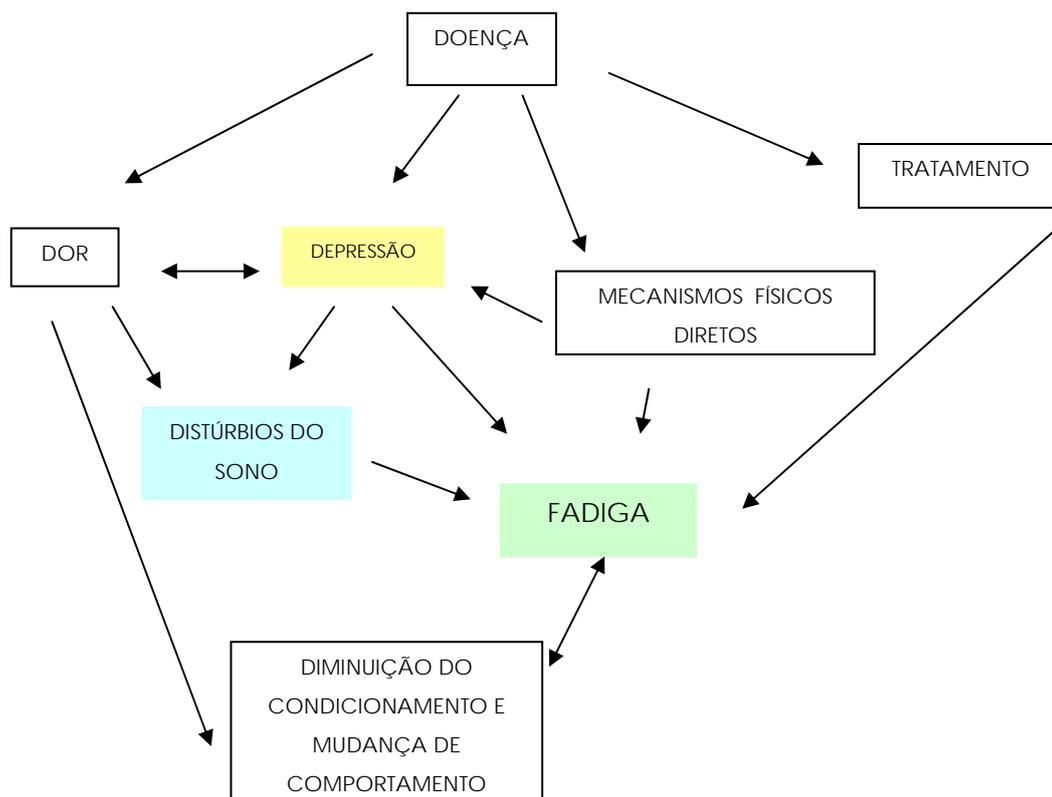
Modelos de fadiga têm sido desenvolvidos para pacientes com câncer e também portadores de outras patologias. Alguns indivíduos sem diagnóstico de câncer apresentam uma predisposição individual para desenvolver fadiga, e quando submetidos a um evento causador de estresse (doença, por exemplo) a fadiga se manifesta. A fadiga pode se tornar crônica dependendo da reação do indivíduo a ela (humor deprimido, diminuição das atividades, mudança de estilo de vida, outros). O importante neste conceito é que o fator precipitante pode ser a doença, mas os fatores que perpetuam a fadiga são cognitivos, comportamentais e emocionais (HOTOPF 2004). O modelo de Piper et al. (1987), citado por HOTOPF (2004, p.18) (Figura 1), desenvolvido para pacientes com câncer, sugere a presença de indicadores objetivos de fadiga (psicológico, bioquímico e comportamental), que são determinados por uma série de diferentes fatores. Outro modelo desenvolvido por Wessely et al. (1998), citado por HOTOPF (2004, p.20) (Figura 2), tenta explicar a interdependência entre diferentes fatores que podem levar a fadiga. As principais vias que levam a fadiga neste modelo são: tratamento, mecanismos diretos da doença, depressão e dor. Os distúrbios do sono e alterações do comportamento são fatores mediadores da fadiga. Estes modelos demonstram que mesmo se considerando a

doença essencialmente como imutável, ações podem ser direcionadas para os outros fatores (HOTOPF 2004).



**Fonte:** Piper et al. (1987), citado por HOTOPF (2004, p.18)

**Figura 1** - Adaptação do modelo de fadiga.



Fonte: Wessely et al. (1998), citado por HOTOPI (2004, p.20)

**Figura 2** - Adaptação do modelo de fadiga.

### 3.4 DISTÚRBIOS DO SONO

Os distúrbios do sono são frequentes em pacientes com câncer, com prevalência duas vezes maior que na população geral e afetam o indivíduo fisiológica e psicologicamente (BERGER et al. 2005). Apresenta maior frequência logo após o diagnóstico (SATEIA e LANG 2008). Sua relação com a fadiga tem sido motivo de estudos; acredita-se que a fadiga tenha relação com ciclo sono-vigília e com a qualidade e quantidade de sono que o paciente tem durante a noite (ANCOLI-ISRAEL et al. 2000; BARTON-

BURKE 2006). Além da influência na fadiga, foi evidenciada a importância do ciclo sono-vigília na qualidade de vida e nos sintomas depressivos dos pacientes com câncer (MORMONT et al. 2000; ROSCOE et al. 2002; BERGER et al. 2009). Em estudo realizado por HOFMAN et al. (2004) já citado anteriormente, os distúrbios do sono compreendem o terceiro conjunto de sintomas que os indivíduos ao receberem o diagnóstico de câncer tem a expectativa de vivenciar durante seu tratamento. Setenta e oito a cada cem indivíduos acreditam que em algum, momento do seu tratamento apresentarão algum distúrbio do sono. Em estudo com 150 pacientes tratados de câncer de mama e pulmão, 44% apresentavam distúrbios do sono, sendo que metade deles considerava o problema como moderado, grave ou intolerável (ENGSTROM e STROHL 1999). Pela *International Classification of Sleep Disorders* (ASSM) existem oito tipos de distúrbios do sono: insônia, distúrbios do sono relacionados à respiração, hipersônias, parassônias, distúrbios do sono relacionados ao ritmo circadiano, distúrbios relacionados ao movimento, sintomas isolados (variantes normais, por exemplo ronco), outros distúrbios do sono (BERGER et al. 2005; SATEIA e LANG 2008). Insônia é o distúrbio do sono mais encontrado em pacientes com câncer, estando presente em 30 a 50% deles durante o tratamento e em 23 a 44% após 2 a 5 anos fora de tratamento (SAVARD e MORIN 2001). Insônia compreende a dificuldade em dormir, problemas para manter o sono (acordar várias vezes), acordar muito cedo, sonolência excessiva durante o dia (LEE et al. 2004). Em estudo realizado por DAVIDSON et al. (2002) foram avaliados 862 pacientes adultos com seis

diferentes tipos de tumor. Considerando o tipo de tratamento, a insônia estava presente em 45% dos pacientes submetidos à cirurgia; em 35% que receberam quimioterapia e em 39% que receberam radioterapia. Quanto ao tipo de insônia, “acordar muitas vezes durante a noite” foi a mais frequente (76%), enquanto 44% apresentavam dificuldade para iniciar o sono. Como fatores predisponentes para a insônia são citados sexo (mais frequente em mulheres), idade (mais comum em indivíduos mais velhos) e a concomitância com alterações psiquiátricas ou história pregressa de distúrbios do sono. Qualquer fator de estresse pode precipitar a insônia e sabe-se que o câncer se caracteriza por uma sucessão de eventos que podem causar estresse (internação, quimioterapia, radioterapia, uso de medicações, efeitos colaterais do tratamento) (LEE et al. 2004; SAVARD e MORIN 2001; MORROW 2007; SATEIA e LANG 2008). A dor é outro importante fator relacionado aos distúrbios do sono: acomete 25% dos pacientes ao diagnóstico, 33% durante o tratamento e 75% dos portadores de doença avançada (NCCN 2009). Pacientes com distúrbios do sono podem mostrar maior sensibilidade para dor e, quanto mais intensa esta, piores são os distúrbios relatados pelos pacientes (SMITH e HAYTHORNTHWAITE 2004). A dor não tratada leva a despertares durante a noite (58%), à dificuldade para início do sono (37%) e, como decorrência, sonolência durante o dia. Ao mesmo tempo, o uso de opióides aumenta a sonolência, e seus efeitos colaterais interferem no ciclo sono-vigília. A insônia pode tornar-se crônica mesmo com o tratamento da dor (ANCOLI-ISRAEL et al. 2000; THEOBALD 2004). Existe uma tendência natural dos

indivíduos adquirirem hábitos para compensar a perda de sono, como descansar durante o dia, assistir à televisão antes de dormir, ficar mais tempo na cama. Essas medidas acabam perpetuando a insônia e, assim, são descritas como fatores que perpetuam a insônia (SAVARD e MORIN 2001). Outros hábitos como nutrição, consumo de álcool e café, tabagismo, sedentarismo, também perpetuam a insônia (LEE et al. 2004).

Em adolescentes saudáveis, os distúrbios do sono afetam em torno de 14 a 33% deles, sendo aumento da latência, aumento de despertares durante a noite, aumento da sonolência durante o dia e sono não reparador os mais habituais. Também possuem maior prevalência em meninas, em geral relacionados a sintomas depressivos, ansiedade, tensão, letargia, irritabilidade, pensamentos negativos, labilidade emocional, consumo de nicotina, cafeína e álcool (IVANENKO et al. 2004 e 2005; GLAZE 2004).

Em crianças, as observações acerca das alterações do sono foram feitas em estudos que avaliavam a fadiga. Até o momento, estudos que tem como objetivo avaliar alterações do ciclo sono-vigília foram realizados em crianças em tratamento. Em 2006, foi desenvolvido um estudo piloto por GEDALY-DUFF et al. (2006), no qual foram avaliadas nove crianças com diagnóstico de leucemia linfóide aguda, seis pais e sete mães quanto a fadiga, dor e distúrbios do sono. As avaliações foram realizadas durante três noites após o recebimento de quimioterapia ambulatorial (vincristina). Observou-se, pela leitura das actigrafias, que as crianças dormiram menos (6 a 10 horas) e acordaram mais do que o normal para sua faixa etária, bem como acordaram com maior frequência em comparação com os pais. Esses

sintomas influenciaram a qualidade de vida das famílias (GEDALY-DUFF et al. 2006). Em estudo de HINDS et al. (2007b) encontrou-se relação entre o uso de dexametasona, distúrbios do sono e fadiga em crianças em tratamento para leucemia linfóide aguda. Também com o uso da actigrafia observou-se aumento da duração do sono (quantidade de minutos na cama), do total de minutos de sono durante o dia, dos minutos de sono verdadeiro (noite) e dos despertares noturnos em pacientes em uso de corticóide. Em relação à idade, os adolescentes tiveram menor duração total e menor quantidade de minutos de sono durante o dia. Em relação ao sexo, as meninas apresentaram menos fragmentação do sono e cochilaram mais durante o dia que os meninos, achado confirmado também por outros estudos (HINDS et al. 2007b; SANFORD et al. 2008). Em outro estudo que avaliou crianças recebendo quimioterapia durante a internação, o número de despertares durante a noite foi correlacionado a mais fadiga; aqueles que acordavam mais de 20 vezes durante a noite apresentaram os maiores índices de fadiga e também tinham um sono de maior duração (HINDS et al. 2007a).

### **3.5 SINTOMAS DEPRESSIVOS**

A prevalência dos distúrbios psiquiátricos em pacientes com câncer apresenta uma grande variação, dependendo de idade, sexo, tipo de tumor e estágio da doença (REUTER et al. 2004). Estima-se que os distúrbios depressivos estejam presentes em 20 a 25% dos pacientes adultos com

câncer e em mais de 50% daqueles em fase terminal, sendo que 5 a 26% destes têm diagnóstico de depressão maior (REICH 2008; LEVY 2008). Os sintomas depressivos emocionais e somáticos são os mais frequentes em portadores de câncer; o humor deprimido é o mais importante, surgindo em 94% deles, seguido por distúrbios do sono, em 82%. Os sintomas cognitivos são menos comuns, porém a diminuição de interesse é o melhor sintoma discriminante para presença de distúrbio afetivo na população com câncer (REUTER et al. 2004).

“Depressão” e fadiga estão correlacionadas em pacientes com câncer (VISSER e SMETS 1998; REUTER et al. 2004; KIM et al. 2006; DONOVAN e JACOBSEN 2007). Conceitualmente, tanto a fadiga quanto a depressão podem ser abordadas como sintoma isolado, conjunto de sintomas ou síndrome clínica (DONOVAN e JACOBSEN 2007). A depressão, quando abordada como sintoma isolado, refere-se a humor deprimido. Quando abordada como um conjunto de sintomas, usam-se métodos para avaliar a sintomatologia depressiva (*Beck Depression Inventory – BDI*, *Center of Epidemiologic Studies Depression Scale – CES-D*, por exemplo). Quando se fala de uma síndrome como depressão maior, deve-se fazer o diagnóstico de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Psychiatric Association - APA* (2009). Sabe-se que ambas apresentam uma perspectiva multidimensional, com componentes cognitivos, comportamentais, psicológicos e emocionais. Compartilham algumas características, no entanto, no conjunto de sintomas depressivos, existem alguns que não fazem parte do conjunto de sintomas da fadiga, como mudanças no apetite e

no peso, pensamentos recorrentes de morte, sentimento de culpa, agitação ou retardo psicomotor. Da mesma forma existem sintomas da fadiga que não são incluídos nos sintomas depressivos, como sensação de fraqueza, astenia pós-esforço, dificuldade para completar atividades diárias (JACOBSEN e WEITZNER 2004; DONOVAN e JACOBSEN 2007). Os estudos realizados até o momento abordam depressão e fadiga quanto aos sintomas depressivos e a fadiga no seu aspecto multidimensional; nenhum deles aborda depressão maior e a síndrome da fadiga relacionada ao câncer (VISSER e SMETS 1998; JACOBSEN e WEITZNER 2004). A relação causal entre fadiga e depressão ainda é desconhecida, mas três diferentes mecanismos têm sido propostos na literatura. No primeiro deles, o paciente evolui com fadiga secundariamente aos sintomas depressivos; no segundo, os sintomas depressivos evoluem secundariamente a fadiga, ou seja, o indivíduo que percebe sua energia insuficiente torna-se “deprimido”; e no terceiro, tanto a fadiga como a depressão são originárias de um terceiro fator em comum como, por exemplo, tipo de tumor (tumor de pâncreas, carcinoma medular de tireóide, dentre outros) ou tratamento recebido pelo paciente (intérferon, por exemplo) (VISSER e SMETS 1998; JACOBSEN e WEITZNER 2004; KIM et al. 2008). A diferença entre esses dois sintomas fica evidente em estudo que avaliou pacientes durante e após radioterapia. Ambos não seguiram o mesmo curso; após a radioterapia a fadiga aumentou enquanto os sintomas depressivos diminuíram e, nove meses depois, houve redução da fadiga, ao passo que os sintomas depressivos se mantiveram estáveis (VISSER e SMET 1998). Diferenças também foram encontradas na

avaliação da fadiga em indivíduos com distúrbios psiquiátricos, pacientes com câncer e indivíduos saudáveis. Observou - se que os pacientes psiquiátricos tinham os maiores níveis de fadiga entre os três grupos, e que os pacientes com câncer sofriam de fadiga mais intensa que a população geral. Os distúrbios do sono tiveram correlação à fadiga nos pacientes com câncer e nos indivíduos saudáveis, porém esta mesma correlação não foi encontrada nos pacientes psiquiátricos (ANDERSON et al. 2003). Estudo mais recente demonstrou que, durante a quimioterapia, fadiga e depressão variaram de acordo com diferentes fatores psicológicos. Alterações na fadiga se associaram mais a sintomas psicológicos como ansiedade e confusão, enquanto depressão se relacionou a estes e também a vigor e raiva (KIM et al. 2006). Tanto a fadiga como os sintomas depressivos são inversamente relacionados à qualidade de vida em sobreviventes de câncer de mama, porém os sintomas depressivos apresentam pior impacto (KIM et al. 2008). O uso de antidepressivos também evidencia esta diferente etiologia entre fadiga e depressão, pois o paciente apresenta melhora dos sintomas depressivos, porém o mesmo não ocorre com a fadiga (LEVY 2008).

Em adolescentes, após o diagnóstico de câncer, a ansiedade foi diagnosticada em 12% e depressão, em 21% (HEDSTRÖM et al. 2005). Porém, ao contrário do que supunham estudos com adolescentes depois de receberem o diagnóstico e durante tratamento de câncer, não foi observada maior prevalência de sintomas depressivos e ansiedade quando comparados a um grupo-controle de indivíduos saudáveis; as meninas apresentam mais sintomas que os meninos (TEBBI et al. 1988; ALLEN et al.

1997). Já adolescentes fora de tratamento mostram maiores níveis de ansiedade e mais sintomas depressivos também quando comparados com grupos-controle (VON ESSEN et al. 2000). Estudo que avaliou alterações de humor em pacientes tratados de leucemia linfóide aguda na infância comparados com seus irmãos, mostrou mais depressão principalmente nas meninas e outras alterações de humor como tensão, raiva, confusão, sem evidenciar, porém, mais fadiga (ZELTZER et al. 1997).

### **3.6 INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DA FADIGA**

A avaliação da fadiga tem sido estudada de acordo com presença ou ausência do sintoma, e de acordo com sua intensidade, com base em escores obtidos através da utilização de questionários autoaplicativos. Atualmente, na literatura, existem mais de 20 questionários. A grande maioria deles se fundamentou em adultos. Podem avaliar a fadiga sob uma perspectiva unidimensional, com foco em identificar ocorrência e gravidade, ou sob uma perspectiva multidimensional que avalia a fadiga em seus domínios físico, cognitivo e socioemocional (WU e MCSWEENEY 2004).

As avaliações unidimensionais enfatizam presença ou ausência do sintoma, e alguns avaliam gravidade e impacto nos diferentes aspectos da vida do paciente. Como exemplos podem ser citados a (VAFS) *Visual Analog Fatigue Subscale* (VAFS), que foi desenvolvida para ser utilizada em pacientes com câncer e avalia a fadiga em diferentes momentos do dia. Outro exemplo é o *Brief Fatigue Inventory* (BFI), também validado para

pacientes com câncer, avalia a intensidade da fadiga por um período de 24 horas (WU e MCSWEENEY 2004; JEAN-PIERRE et al. 2007).

Os questionários de avaliação multidimensional abordam a fadiga em seus aspectos cognitivo, comportamental, somático e afetivo. Como exemplo pode ser citado o *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI), que foi validado para pacientes com câncer, avalia fadiga geral, mental e física, assim como os níveis de motivação e atividade. Outra escala amplamente empregada é a *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue Scale* (FACT-F), usada para avaliar fadiga em pacientes com vários diagnósticos de câncer e diferentes tipos de tratamento, demonstrando algum grau de fadiga entre esses pacientes independentemente do tipo de câncer e tratamento. O *Piper Fatigue Scale* (PFI) foi inicialmente validado para pacientes com câncer de mama, porém generalizado para todos os tipos de câncer e avalia a fadiga no momento, por isso geralmente é utilizada durante o tratamento. O *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory* (MFSI) avalia fadiga em seus aspectos geral, emocional, físico e mental. Foi usada para avaliar fadiga em pacientes com câncer de mama após ciclos de quimioterapia com antracíclicos, evidenciando aumento da fadiga após cada ciclo. O *Fatigue Symptom Inventory* (FSI) avalia fadiga em intensidade, variação durante o dia e sua interferência na qualidade de vida do paciente ao longo última semana (WU e MCSWEENEY 2004; JEAN-PIERRE et al. 2007).

No Brasil existem alguns instrumentos validados para a avaliação da fadiga: *Chalder Fatigue Scale* – versão Brasil (CHO et al. 2007), *Fatigue Pictogram* (MOTA et al. 2007), *Piper Fatigue Scale- Revised* (MOTA et al.

2008), *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue* (FACT-F) (ISHIKAWA et al. 2009).

Para a faixa etária pediátrica, HOCKENBERRY et al. desenvolveram, em 2003, a *Childhood Fatigue Scale* (CFS). Este instrumento avalia a fadiga no seu aspecto multidimensional; é autoaplicativo, visto que a fadiga é um sintoma subjetivo, porém simples e resumido, pois é utilizado em pacientes jovens com fadiga. É constituído por um questionário de 14 itens divididos em duas partes. Na primeira, a criança responde Sim ou Não e, se positivo, vai para a segunda parte, na qual a intensidade do problema é questionada. A percepção da fadiga do paciente pelos pais e pela equipe de saúde também é documentada, pois os fatores identificados como causadores podem ser diferentes sob outro ponto de vista. Pela análise com esse instrumento, a fadiga apresenta três dimensões: redução de energia, incapacidade para “trabalhar”, alteração de humor (HOCKENBERRY et al. 2003). O PedsQL™ -- *Pediatric Quality of Life Inventory* é um instrumento utilizado para avaliar qualidade de vida em crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos. A PedsQL™ *Multidimensional Fatigue Scale* é um instrumento desenvolvido para avaliação da percepção de fadiga pelos pais, crianças e adolescentes a partir do modelo PedsQL™ – *Pediatric Quality of Life Inventory*. Avalia a fadiga de maneira multidimensional por meio dos aspectos geral, cognitivo e em relação ao sono / descanso. O questionário já foi traduzido e validado para o português.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 CASUÍSTICA**

Participaram deste estudo adolescentes tratados de câncer durante a infância no Departamento de Pediatria do Hospital A.C. Camargo (Fundação Antônio Prudente).

### **4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E EXCLUSÃO**

Foram incluídos no estudo adolescentes do sexo masculino e feminino com idade entre 13-18 anos, idade necessária para o preenchimento do instrumento de avaliação do sintoma fadiga, tratados no Departamento de Pediatria do Hospital A.C. Camargo (Fundação Antônio Prudente) com diagnósticos de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Linfoma não – Hodgkin (LNH), Linfoma de Hodgkin (LH), Tumor de Wilms, Osteossarcoma (OS), Rabdomiosarcoma (RMS), Sarcomas não rabdomiosarcoma, Tumor de Ewing / PNET, Tumor de Células Germinativas (TCG), Neuroblastoma (NB) e Tumor Papilífero de Pâncreas. Estes pacientes foram submetidos a tratamento quimioterápico, radioterápico, cirúrgico isoladamente ou a associação destas modalidades terapêuticas e estavam livres de doença no momento do estudo. Foram excluídos pacientes que faziam uso de qualquer tipo de medicação para

tratamento de patologias secundárias ou não ao tratamento oncológico recebidos, e pacientes com transtornos psiquiátricos.

## **4.3 MÉTODOS**

### **4.3.1 Recrutamento**

A seleção dos pacientes foi feita com base nos dados obtidos do SAME. Através do livro de registro (SAME) dos pacientes da pediatria, foi obtida pela investigadora responsável a data de matrícula do paciente no hospital, data de nascimento e diagnóstico. A partir disso foi realizado o levantamento de todos os prontuários dos pacientes que tinham idade entre 13-18 anos no momento do estudo. Foram selecionados pelos prontuários os pacientes que preenchiam todos os critérios de inclusão (adolescentes entre 13-18 anos com os diagnósticos anteriormente citados, que haviam sido submetidos a algum tipo de tratamento e que no momento da seleção estavam fora de tratamento, sem doença e que não faziam uso de medicações), assim como os casos que mantinham acompanhamento neste serviço. Os contatos de telefone foram encontrados nos prontuários quando possível, ou no sistema informatizado do hospital.

Os pacientes elegíveis para o estudo foram convocados pela investigadora responsável, por telefone, para comparecerem a uma entrevista sempre tentando coincidir com o dia da consulta. Aqueles com os quais o contato por telefone não foi possível, foram abordados no ambulatório pela pesquisadora quando compareciam a consulta médica de

rotina. Além dos pacientes recrutados com base na lista elaborada pelos dados do SAME, também foram incluídos os pacientes que no decorrer do estudo preencheram critérios para participar.

O período da pesquisa foi de janeiro/2007 a dezembro/2008. O objetivo e a metodologia do estudo foram adequadamente esclarecidos para os pacientes e seus responsáveis durante a entrevista. Para os pacientes que compareceram a entrevista acompanhados por seus responsáveis, o consentimento pós informado foi assinado pelo responsável. Os pacientes que compareceram sozinhos a entrevista assinaram o consentimento pós informado (Anexo 1). A autorização para o uso do instrumento de avaliação do sintoma fadiga (PedsQL) foi cedida pela autora (Anexo 2) .

#### **4.3.2 Coleta de Dados**

Os dados foram coletados da seguinte forma:

- 1 Ficha Clínica (Anexo 3) foi preenchida pela investigadora responsável pelo estudo com os dados obtidos do prontuário do paciente.
  
- 2 Instrumentos: os pacientes preenchiam no momento da entrevista o questionário sobre fadiga – PedsQL™ (Relato do/da adolescente) (Anexo 4) e o Inventário de Depressão Beck (BDI) (Anexo 6). Os responsáveis preenchiam também no momento da entrevista o questionário sobre fadiga PedsQL™ (Relato dos pais sobre o filho / a filha) (Anexo 5). A entrevista com todos os pacientes foi realizada pela investigadora responsável no ambulatório de Pediatria do Hospital

A.C. Camargo, em consultório médico. Definimos como responsável, os indivíduos que, com laço biológico ou não, ocupam-se de outrem como se fosse seu filho, e também, sendo reconhecido por este como seu pai ou mãe (HOUAISS et al. 2001).

- 3 Realização da polissonografia e actigrafia: os pacientes foram encaminhados ao Instituto do Sono – UNIFESP para realização de ambos os exames. A investigadora entrava em contato com o Instituto do Sono, agendava uma data específica para que o paciente fosse buscar o actígrafo (até 15 dias após o preenchimento dos instrumentos de avaliação) e lá era agendada a data para realização da polissonografia. Esta era realizada após 10-15 dias do uso do actígrafo, a critério da disponibilidade do serviço e do paciente. O actígrafo foi usado durante 24h /dia e era devolvido após a realização da polissonografia.

#### **4.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS**

As variáveis estudadas foram obtidas através das fichas clínicas preenchidas pela pesquisadora com base no prontuário dos pacientes; através dos instrumentos de avaliação da fadiga (PedsQL™) preenchidos pelos pacientes e pais, instrumentos de avaliação dos sintomas depressivos (Inventário de Depressão de Beck) preenchidos pelos pacientes e resultados dos exames polissonografia e actigrafia.

- **Variáveis sócio – demográficas**

**Sexo:** a variável foi categorizada em sexo masculino e sexo feminino

**Idade no momento do questionário:** foi calculada através da data da entrevista e da data de nascimento

- **Variáveis clínicas**

**Diagnóstico:** categorizado segundo Tabela do ICCC – *International Classification of childhood cancer* ). Em seguida os pacientes foram divididos em duas categorias (KRAMÁROVÁ e STILLER 1996)

- 1 Tumores sólidos: Osteossarcoma, Tumor de Ewing/PNET, Rabdomiosarcoma, Sarcoma não RMS, Tumor de Wilms, Tumor de Células Germinativas, Neuroblastoma, Tumor Papilífero de Pâncreas.
- 2 Leucemias e Linfomas: Leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda, linfoma não Hodgkin, Linfoma de Hodgkin.

**Modalidade terapêutica recebida:** todos os pacientes foram submetidos a alguma modalidade terapêutica. Como o tratamento do paciente oncológico pode ser realizado com a combinação destas modalidades (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) para fins descritivos, os pacientes foram agrupados de acordo com o tratamento recebido.

- 1 Quimioterapia
- 2 Quimioterapia + Radioterapia SNC
- 3 Quimioterapia + Radioterapia
- 4 Quimioterapia + Cirurgia

5 Quimioterapia + Cirurgia + Radioterapia

6 Cirurgia

Para análise estatística categorizamos os pacientes de acordo com a quantidade de modalidades terapêuticas recebidas:

1. Uma modalidade terapêutica (quimioterapia ou cirurgia ou RXT)
2. Duas modalidades terapêuticas (quimioterapia + RXT SNC, quimioterapia + RXT, quimioterapia + cirurgia)
3. Três modalidades terapêuticas (quimioterapia + radioterapia + cirurgia).

**Tempo de tratamento:** a variável foi calculada através da data de início do tratamento e data do término do tratamento (meses).

**Intervalo do final do tratamento:** a variável foi calculada através da data do final do tratamento e a data da entrevista. Este intervalo foi dividido em três categorias:

- 1 < 5 anos fora de tratamento
- 2 5-10 anos fora de tratamento
- 3 >10 anos fora de tratamento

- **Instrumentos de avaliação de fadiga e sintomas depressivos**

**Fadiga:** a avaliação da fadiga foi realizada com o uso de um instrumento auto-aplicativo para adolescentes (idade entre 13-18 anos). O instrumento escolhido foi a escala multidimensional do cansaço - PedsQL™ versão standard, validada para o português, 1998 (Anexo 3). Esta escala é

um novo instrumento desenvolvido para a avaliação do cansaço em pacientes pediátricos, do ponto de vista do paciente e de seu cuidador. É composta por 18 itens e avalia o sintoma fadiga no seu aspecto multidimensional no período de um mês (último mês). Os três domínios abordados são:

- Cansaço geral: por exemplo, “Eu me sinto cansada”, “eu me sinto fisicamente fraco/a”;
- Cansaço com relação ao sono/descanso: por exemplo, “eu durmo muito”, “eu passo muito tempo na cama”;
- Cansaço mental: por exemplo, “eu tenho dificuldade para prestar atenção nas coisas”, “eu tenho dificuldade para me lembrar de mais de uma coisa de cada vez”.

Cada item recebe uma pontuação de 0-4 de acordo com sua intensidade (0: nunca, 1: quase nunca, 2: algumas vezes, 3: muitas vezes, 4: quase sempre). Esses valores são convertidos em uma nova escala que varia de 0-100 (0 = 100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0). Faz-se a somatória de todas as respostas e divide-se pelo total de respostas. Desta maneira é encontrada a pontuação final para cada domínio, e quanto maior o escore significa que o paciente tem menos cansaço (VARNI et al. 2002).

Para esta escala não existe na literatura um ponto de corte padronizado a partir do qual o paciente apresenta ou não cansaço. Visto que a comparação dos valores da média e mediana de cada escala apresentou semelhança, indicando uma distribuição normal, optamos por dividir a população em tercís estabelecendo uma nota de corte no primeiro tercil que

representa a população com mais fadiga. Conseguimos com isso categorizar os pacientes em pacientes com mais fadiga (aqueles que possuíam um escore abaixo da nota de corte) e pacientes com menos fadiga (aqueles que possuíam um escore acima da nota de corte) (Quadro 1).

**Quadro 1** - Notas de corte para os escores de fadiga geral, fadiga em relação ao sono e fadiga mental do paciente sob seu ponto de vista e de sob o ponto de vista do seu cuidador.

Variável	Valor de corte
Fadiga geral do paciente	67,70
Fadiga do sono do paciente	54,17
Fadiga mental do paciente	59,60
Fadiga geral do paciente segundo o cuidador	54,17
Fadiga do sono do paciente segundo o cuidador	50,00
Fadiga mental do paciente segundo o cuidador	52,69

**Sintomas depressivos:** foi utilizado o Inventário de Depressão Beck-BDI, criado por Aaron T. BECK et al. (1961), no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Pennsylvania – USA e validado para o português (Anexo 4). Esta escala é um instrumento de auto-avaliação para sintomas depressivos amplamente utilizado em varias populações. É composta por 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, com intensidade variando de 0 (ausência de sintomas) a 3 (sintomas mais intensos). Os itens são referentes à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto-depreciação, auto-acusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção

da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição da libido.

O escore é obtido pela somatória dos valores, não havendo ponto de corte para esta escala. Para BECK et al. (1988), a escolha do ponto de corte varia de acordo com a população estudada e com os objetivos do estudo. Para populações com transtorno afetivo foi estabelecido como normal ou depressão menor um escore até 10, depressão moderada escore de 10-18, depressão maior escore de 19-29 e depressão severa escore de 30-63. Para populações sem diagnóstico de transtornos psiquiátricos recomenda-se considerar como normais escores até 15, indicativo de disforia escore entre 15-20 e indicativo de depressão escore acima de 20 (STEER et al. 1986). Em nosso estudo optamos por utilizar a categorização para população sem diagnóstico de transtornos psiquiátricos.

A confiabilidade das escalas de fadiga e sintomas depressivos foi medida através do teste de  $\alpha$  de Cronbach considerando-se consistência satisfatória valores acima de 0,60 e alta consistência valores acima de 0,80. (CRONBACH 1951; PEREIRA 2001; PASQUALI 2003).

- **Avaliação dos distúrbios do sono e do ciclo sono-vigília**

**Polissonografia:** é o principal método para diagnóstico de distúrbios do sono. Consiste na monitorização de parâmetros eletrofisiológicos durante o sono espontâneo do paciente. Os exames foram realizados em cama confortável, em um quarto escuro e silencioso (Instituto do Sono – EPM)

durante uma noite inteira. Através de eletrodos e sensores colocados no corpo do paciente os seguintes parâmetros eletrofisiológicos foram registrados em sistema computadorizado (Alice®): eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma direito e esquerdo (EOG), eletromiograma submentoniano e tibial (EMG), eletrocardiograma, fluxo de ar oro nasal, movimentos de tórax e abdômen, registro de ronco (microfone) e saturação de oxi-hemoglobina (SaO<sub>2</sub>). O paciente foi estudado em ar ambiente.

As variáveis analisadas foram as seguintes e os valores de normalidade foram baseados de acordo com os critérios de RECHTSCHAFFEN e KALES (1968):

- Tempo total de sono (TTS): é a somatória do sono REM, sono NREM, e movimento durante o exame. O valor normal para esta variável é pelo menos 6h de sono (360min);
- Eficiência do sono: é a porcentagem do tempo total de sono sobre o tempo total de registro (tempo efetivo de sono durante o tempo total na cama). Eficiência normal é > 85%;
- Latência do sono: tempo entre o início do registro até o início do sono. Latência normal é até 30min;
- Latência sono REM: tempo entre o início do sono até a primeira época (30 segundos de traçado) de sono REM. Normal é entre 65-125 min.
- Tempo acordado durante a polissonografia: normal até 30 min;
- Índice de despertares: mudança súbita de frequência no EEG com duração de 3-15 segundos. O valor normal é até 14 despertares/hora.

- Estágios do sono: E1 (4%), E2 (50%), E3 (5%), E4 (18%), tempo REM (entre 20-25%);
- Número total de movimentos das pernas: são abalos musculares de 0,5-5 segundos, que se repetem em intervalos de 5-90 segundos. Normal até 5 movimentos / hora, e acima de 15 movimentos / hora o paciente é sintomático;
- Número de apnéia central: interrupção do fluxo aéreo por mais de 10 segundos, sem presença de movimentos respiratórios;
- Número de apnéia obstrutiva: interrupção do fluxo aéreo por mais de 10 segundos, com presença de movimentos respiratórios;
- Número de apnéia mista: interrupção do fluxo aéreo por mais de 10 segundos, sendo que a pausa respiratória se inicia com uma apnéia central e termina com a presença de movimentos respiratórios;
- Índice de apnéia-hipopnéia: número de apnéia e hipopnéia por hora de sono. Normal até cinco.

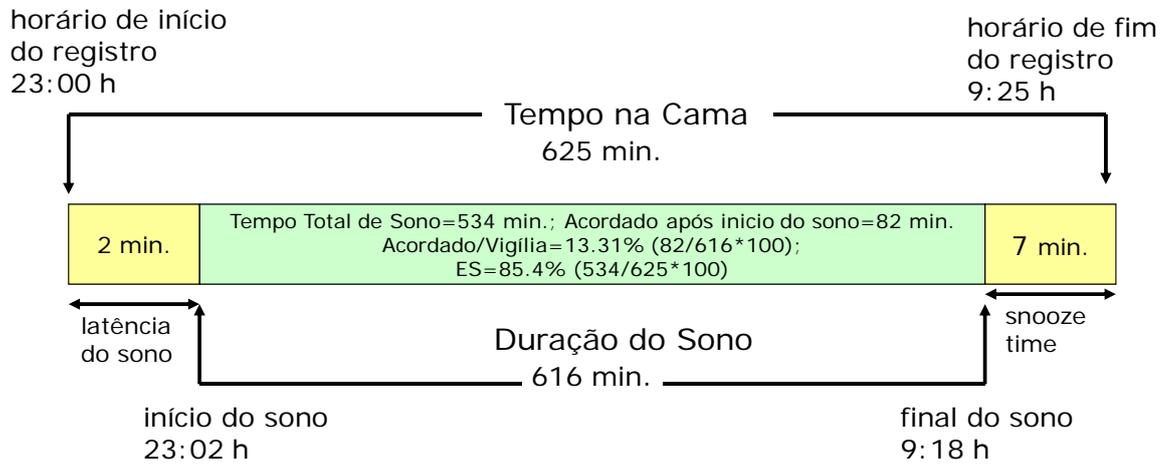
**Actigrafia:** é o método através do qual o ciclo sono-vigília pode ser avaliado. Esta avaliação é feita com o uso do actígrafo, aparelho portátil que colocado no pulso mede a atividade locomotora através de um cristal piezelétrico. Todo movimento irá gerar um sinal que será processado continuamente. Os dados serão transferidos para um computador para exibição, interpretação e conversão em parâmetros do ciclo sono-vigília. Foi utilizado o modelo AW64 (Mini-Mitter, Respironics, USA) que é programado para coleta de dados a cada 1 minuto. Os pacientes usaram o actígrafo por

um período de duas semanas e as avaliações foram realizadas no Instituto do sono - UNIFESP. Não foram separados os dias de semana dos finais de semana. Os valores obtidos durante este período foram avaliados pela média, mediana, desvio padrão.

As medidas realizadas foram:

- Horário de início do sono;
- Horário de término do sono;
- Duração total do sono: intervalo entre início e término do sono em minutos;
- Latência para início do sono: intervalo entre o início do descanso e o início do sono em minutos, ou, tempo necessário para início do sono após a primeira tentativa de dormir (minutos);
- Eficiência do sono: porcentagem do tempo total que o indivíduo passou na cama e na qual realmente dormiu;
- WASO (*Wake after sleep onset*): tempo que o indivíduo ficou acordado durante a duração do sono em minutos;
- Tempo total de sono: tempo que o indivíduo realmente dormiu em minutos.

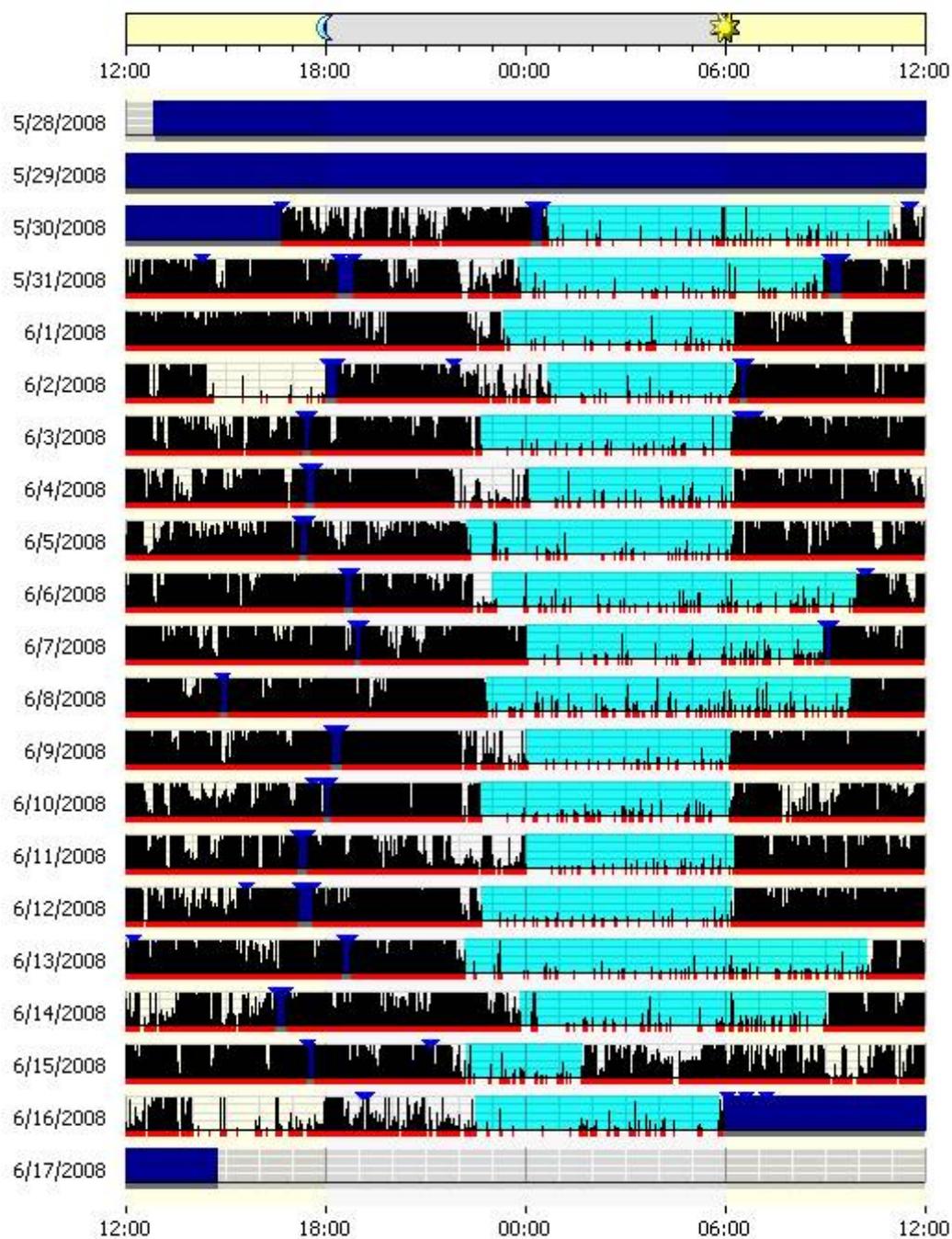
Interval Type	Interval#	Start Date	Start Day	Start Time	End Date	End Day	End Time	Duration (minutes)	Onset Latency (minutes)	Snooze Time (minutes)	Efficiency (%)	WASO (minutes)	Wake Time (minutes)	%Wake (%)	Sleep Time (minutes)	%Sleep (%)	Fragmenta (%*%)
REST	1	10/13/2008	Mon	23:00:00	10/14/2008	Tue	9:25:00	625	*	*	*	*	86	13.76	539	86.24	46.29
SLEEP	1	10/13/2008	Mon	23:02:00	10/14/2008	Tue	9:18:00	616	2	7	85.44	82	82	13.31	534	86.69	44.26



Snooze time: tempo entre o final do sono e término do registro

DJMSantos; 1ª noite: exemplo dos parâmetros de actigrafia

**Figura 3** - Exemplo dos parâmetros utilizados na avaliação do sono através da actigrafia. Figura cedida pela Prof<sup>a</sup> Dra Maria Laura Nogueira Pires.



**Figura 4** - Exemplo de um exame de actigrafia de um dos pacientes do estudo.

#### 4.5 BANCO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a caracterização da amostra foi realizada a estatística descritiva por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo).

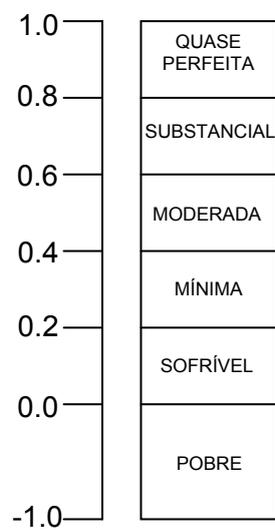
Nas variáveis quantitativas, aplicou-se o teste de aderência à curva normal Komolgorov-Smirnov para verificar a distribuição dos dados. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal foram utilizados testes não-paramétricos. Para a diferença de distribuição foi realizado o teste de Mann-Whitney para dados não paramétrico. A correlação entre as variáveis quantitativas foi realizada pelo teste de Spearman, quando não-paramétrico.

Na associação das variáveis independentes qualitativas com a variável dependente fadiga foi utilizado o teste do qui-quadrado. Quando alguma casela apresentou valor esperado menor ou igual a cinco, utilizou-se o teste exato de Fisher. Para verificar a chance da ocorrência do evento foi realizado o cálculo para OR e os respectivos intervalos de 95% de confiança.

Foi realizada a concordância entre a fadiga relatada pelo paciente com a fadiga relatada pelo pai por meio do coeficiente de Kappa. O grau de concordância foi baseado no estudo de LANDIS e KOCH (1977), a saber. (Figura 5).

Para todas as análises foi assumido um nível descritivo de 5%.

Os dados foram digitados e analisados no programa SPSS versão 16.0 para Windows.



**Fonte:** LANDIS e KOCH (1977).

**Figura 5** - Grau de concordância Kappa.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS**

No período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008 foram incluídos 72 pacientes e 65 pais no estudo. Com relação à idade a média e mediana foram de 16 anos, (desvio padrão 1,8 anos) variando entre 13,0 - 18,9 anos. Não houve diferença em relação ao sexo, 36 pacientes eram do sexo feminino (50%) e 36 do sexo masculino (50%).

### **5.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS**

Os diagnósticos encontrados estão descritos na Tabela 1. Quando agrupados em duas categorias, as leucemias (LLA, LMA) e linfomas (Linfoma de Hodgkin, LNH) foram os diagnósticos mais frequentes ocorrendo em 39 pacientes (54,2%) enquanto os tumores sólidos ocorreram em 33 pacientes (45,8%).

**Tabela 1** – Frequência absoluta e relativa dos pacientes segundo o diagnóstico.

Variável	Categoria	n.	%
Diagnóstico	LLA	16	22,2
	LNH	12	16,7
	Tumor de Wilms	11	15,3
	LMA	7	9,7
	Osteossarcoma	5	6,9
	Linfoma de Hodgkin	4	5,6
	PNET	4	5,6
	RMS	4	5,6
	Sarcoma não RMS	4	5,6
	TCG	3	4,2
	Neuroblastoma	1	1,3
	Tumor Papilífero de Pâncreas	1	1,3
	Total		72

Quanto ao tratamento, apenas dois pacientes não receberam quimioterapia e foram submetidos apenas a cirurgia; nenhum paciente foi submetido a cirurgia em associação com radioterapia ou apenas a radioterapia. As Tabelas 2 e 3 elucidam os tratamentos recebidos pelos pacientes. A duração do tratamento foi em média 14,75 meses (mediana de 12 meses, desvio - padrão 10,07 meses) com variação entre 0 – 46 meses.

**Tabela 2** – Frequência absoluta e relativa dos pacientes de acordo com a modalidade terapêutica.

Variável	Categoria	n.	%
Quimioterapia	Sim	70	97,2
	Não	2	2,8
Radioterapia	Tratamento	15	20,8
	Profilática de SNC	10	13,9
	Não	47	65,3
Cirurgia	Sim	35	48,6
	Não	37	51,4
Total		72	100,0

**Tabela 3** – Frequência absoluta e relativa dos pacientes de acordo com o agrupamento das modalidades terapêuticas recebidas.

Variável	Categoria	n.	%	
Modalidades terapêuticas	1 modalidade	Quimioterapia	22	30,6
		Cirurgia	2	2,8
	2 modalidades	QT + cirurgia	25	34,7
		QT + RXT profilática SNC	9	12,5
		QT + RXT	5	6,9
	3 modalidades	QT + RXT + cirurgia	8	11,1
		QT + RXT profilática SNC + RXT	1	1,4
Total		72	100,0	

O tempo fora de tratamento foi em média de 88 meses, com mediana de 90 meses (desvio padrão 55 meses), mínimo de 3 meses e máximo de 216 meses.

Quando dividido nas três categorias previamente estabelecidas, observamos que houve uma distribuição semelhante entre elas (Tabela 4).

**Tabela 4** – Frequência absoluta e relativa dos pacientes de acordo com o intervalo do término tratamento.

Variável	Categoria	n.	%
Intervalo do término do tratamento	0-5 anos	25	34,7
	5-10 anos	27	37,5
	Acima de 15 anos	20	27,8
Total		72	100,0

### 5.3 AVALIAÇÃO DO SINTOMA FADIGA

As escalas de fadiga do paciente sob seu ponto de vista e sob o ponto de vista do cuidador apresentaram alta consistência interna ( $\alpha$  Cronbach 0,867 e 0,907 respectivamente).

Todos os pacientes responderam ao questionário sobre fadiga, e 65 cuidadores responderam quanto à fadiga de seus filhos. Dos sete pais que não responderam ao questionário, seis não acompanharam seus filhos a consulta médica e um se recusou a participar do estudo. Os escores obtidos para fadiga geral, sono e mental pelos pacientes e pelos cuidadores estão nas Tabelas 5 e 6.

**Tabela 5** - Medidas de tendência central e dispersão dos escores de fadiga geral, fadiga em relação ao sono e fadiga mental segundo avaliação do paciente.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Fadiga Geral	74,44	18,35	79,16	25	100
Fadiga em relação ao Sono	63,61	16,96	62,50	25	75
Fadiga Mental	69,98	24,12	70,83	8,3	100

**Tabela 6** – Medidas de tendência central e dispersão dos escores de fadiga geral, fadiga em relação ao sono e fadiga mental dos adolescentes segundo avaliação do cuidador.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Fadiga Geral	65,08	23,70	66,67	9	91
Fadiga em relação ao Sono	62,95	20,30	62,50	9	91
Fadiga Mental	64,21	25,74	66,67	4	100

**Tabela 7** – Frequência absoluta e relativa dos pacientes e dos cuidadores de acordo com escores de fadiga obtidos a partir do ponto de corte.

Variável	Categoria	Paciente		Cuidador	
		n.	%	n.	%
Fadiga Geral	Mais fadiga	24	33,3	23	35,3
	Menos fadiga	48	66,7	42	64,7
Fadiga em relação ao Sono	Mais fadiga	26	36,1	23	35,3
	Menos fadiga	46	63,9	42	64,7
Fadiga Mental	Mais fadiga	24	33,3	22	33,8
	Menos fadiga	48	66,7	43	66,2

Para fadiga geral a concordância entre cuidadores e pacientes foi moderada (Kappa: 0,47), para fadiga em relação ao sono e fadiga mental a concordância foi mínima (Kappa: 0,23 e Kappa:0,31) (Tabelas 8, 9 e 10).

**Tabela 8** - Concordância entre cuidadores e pacientes para as respostas de fadiga geral.

Variável	Categoria	Fadiga Geral Segundo o paciente				k*	P	Total
		Mais fadiga		Menos fadiga				
		n	%	n	%			
Fadiga Geral segundo o cuidador	Mais fadiga	14	66,7	8	18,6	0,47	<0,001	22
	Menos fadiga	7	33,3	35	81,4			
Total		21	100,0	43	100,0			64

\*teste do Kappa bruto

**Tabela 9** - Concordância entre cuidadores e pacientes para as respostas de fadiga em relação ao sono.

Variável	Categoria	Fadiga em relação ao Sono Segundo o Paciente						
		Mais fadiga		Menos fadiga		k*	p	Total
		n	%	n	%			
Fadiga em Relação ao Sono segundo o cuidador	Mais fadiga	11	50,0	11	26,2	0,23	0,057	22
	Menos fadiga	11	50,0	31	73,3			42
	Total	22	100,0	42	100,0			64

\*teste do Kappa bruto

**Tabela 10** - Concordância entre cuidadores e paciente para as respostas de fadiga mental.

Variável	Categoria	Fadiga Mental Segundo o Paciente						
		Mais fadiga		Menos fadiga		k*	p	Total
		n	%	n	%			
Fadiga Mental segundo o cuidador	Mais fadiga	11	55,0	10	22,7	0,31	0,011	21
	Menos fadiga	9	45,0	34	77,3			43
	Total	20	100,0	44	100,0			64

\*teste do Kappa bruto

#### 5.4 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

Todos os pacientes responderam ao Inventário de Beck. A pontuação dos sintomas depressivos apresentou média de 9,39; mediana de 6 e desvio

padrão 9,3, mínimo de 0 e máximo de 48. A maioria dos pacientes (73,6%) apresentou sintomas depressivos dentro do valor da normalidade (Tabela 11). A escala de Beck apresentou alta consistência interna ( $\alpha$  Cronbach de 0,902).

**Tabela 11** - Frequência absoluta e relativa dos pacientes de acordo com intensidade dos sintomas depressivos.

Variável	Categoria	n.	%
Sintomas depressivos	Normal (0-15)	53	73,6
	Indicativo de disforia (15-20)	9	12,5
	Indicativo de depressão (>20)	10	13,9
Total		72	100,0

## 5.5 AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DO SONO

- Polissonografia:** dos 72 pacientes que participaram do estudo, 32 pacientes realizaram a polissonografia. Trinta e nove pacientes não realizaram a polissonografia por questões como falta de tempo, estudo, trabalho, dificuldade de transporte, morar em outra cidade, não ter um responsável que pudesse acompanhá-lo ao exame, entre outras justificativas. Em uma paciente o exame foi interrompido a pedido da mesma, não se sentiu bem. Os pacientes dormiram em média 6h e 10 min. (mediana 6h e 30 min., desvio padrão 66,5 min., mínimo de 2h e 40 min. e máximo 8h). Oito pacientes (25%) apresentaram exame dentro da normalidade para a faixa etária, sete pacientes (21,8%) apresentaram alteração da arquitetura do sono que pode ter sido potencializada pelo fato de dormir no laboratório, o

ronco foi encontrado em 11 pacientes (34%) e a síndrome da apnéia obstrutiva do sono em dois (6,2%). Dois pacientes (6,2%) apresentaram fragmentação do sono e três pacientes (9,3%) apresentaram movimentos periódicos dos membros inferiores acima de 15 movimentos/hora, valor que é relacionado com aparecimento de sintomas. Os principais parâmetros utilizados para a interpretação da polissonografia estão listados na Tabela 12.

**Tabela 12** - Frequência absoluta e relativa dos pacientes segundo as variáveis avaliadas na polissonografia.

Variável	Categoria	n.	%
Tempo total de sono (min)	>360 (nl)	20	62,5
	<360	12	37,5
Eficiência (%)	>85 (nl)	10	31,2
	<85	22	68,8
Latência (min)	<30 (nl)	16	50,0
	>30	16	50,0
Latência do sono REM (min)	<65	3	9,3
	65-125(nl)	15	46,8
	>125	14	43,9
Tempo acordado durante a polissonografia (min)	<30 (nl)	10	31,2
	>30	22	68,8
Índice de despertares (n despertares/h)	<14 (nl)	28	87,5
	>14	4	12,5
Total		32	100,0

nl = normal

- **Actigrafia:** Vinte e um pacientes realizaram o exame utilizando o actígrafo. Onze pacientes usaram o actígrafo, porém por problemas técnicos não foi possível sua leitura. Os outros 40 pacientes não usaram o actígrafo pelos mesmos motivos citados na realização da polissonografia. Nos 21 pacientes foram avaliados os períodos do sono. Em média os pacientes dormiram 18,3 noites com o actígrafo (mediana 18 noites; desvio padrão 2,5; mínimo 15 e máximo de 27 noites). Os parâmetros avaliados na actigrafia estão demonstrados na Tabela 13.

**Tabela 13** - Medidas de tendência central e dispersão das variáveis avaliadas na actigrafia.

Variável	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Horário início do sono (h)	24,09	0,84	23,89	22,95	25,94
Horário término do sono (h)	7,92	1,23	7,90	5,74	10,64
Duração do sono (min)	470,08	50,29	461,00	392,17	588,00
Latência (min)	7,47	3,62	7,24	1,50	15,19
Eficiência (%)	82,83	3,88	83,91	76,24	89,10
WASO (min)	65,73	15,57	69,95	42,85	99,81
Tempo de sono (min)	404,36	48,49	401,06	324,11	488,29

h= horas; min= minutos

## **5.6 ASSOCIAÇÃO DO SINTOMA FADIGA COM VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS**

Não houve diferença entre o sexo masculino e feminino para os três subtipos de fadiga. Houve uma maior quantidade de pacientes com diagnósticos de leucemias e linfomas que apresentaram menos fadiga, porém não houve significado estatístico nesta associação para os três subtipos de fadiga (geral, sono, mental).

Não houve relação entre os três tipos de fadiga e o tratamento recebido pelo paciente, assim como também não houve diferença entre aqueles pacientes que receberam RXT profilática de SNC e os que não receberam.

Para fadiga geral os pacientes que estavam entre 5-10 anos fora de tratamento apresentaram menos fadiga quando comparados aos pacientes que estavam <5 anos ou >10 anos fora de tratamento ( $p= 0,036$ ). Para fadiga em relação ao sono e fadiga mental apesar de haver um predomínio de pacientes com menos fadiga no grupo com intervalo entre 5-10 anos fora de tratamento, não houve significado estatístico neste achado (Tabelas 14,15 e 16).

**Tabela 14** – Associação entre fadiga geral com variáveis clínicas.

Variável	Categoria	Fadiga Geral						Total		
		Mais fadiga		Menos fadiga		p*	OR		IC <sub>95%</sub>	
		n.	(%)	n.	(%)					
Sexo	Feminino	14	38,9	22	61,1	0,317	1,0(Ref)		36	
	Masculino	10	27,8	26	72,2		0,60			0,20-1,82
Diagnóstico	Leucemias e linfomas	10	25,6	29	74,4	0,132	1,0(Ref)		39	
	Tumores Sólidos	14	42,4	19	57,6		2,14			0,71-6,54
Tratamento	1 modal	9	37,5	15	62,5	0,132	1,0(Ref)		24	
	1 modal +RXTSNC	2	14,3	12	85,7		0,28			0,03-1,84
	2 modal	8	30,8	18	69,2		2,72			0,42-19,97
	3 modal	5	62,5	3	37,5		0,74			0,19-2,79
Tempo fora de tratamento	<5anos	11	44,0	14	56,0	0,036	0,96	0,25-3,70	25	
	5-10 anos	4	14,8	23	85,2		0,21	0,04-1,00	27	
	>10 anos	9	45,0	11	55,0		1,0(Ref)		20	

\*Teste de associação do qui-quadrado  
 Modal=modalidade

**Tabela 15** - Associação entre fadiga em relação ao sono com variáveis clínicas.

Variável	Categoria	Fadiga em relação ao Sono						Total	
		Mais fadiga		Menos fadiga		p*	OR		IC <sub>95%</sub>
		n.	%	n.	%				
Sexo	Feminino	17	47,2	19	52,8	0,050	1,0(ref)	36	
	Masculino	9	25,0	27	75,0		0,37		0,12-1,13
Diagnóstico	Leucemias e linfomas	13	33,3	26	66,7	0,594	1,0(Ref)	39	
	Tumores Sólidos	13	39,4	20	60,6		1,3		0,44-3,81
Tratamento	1 modal	9	37,5	15	62,5	0,933	1,0(Ref)	24	
	1 modal +RXTSNC	4	28,6	10	71,4		0,67		0,13-3,38
	2 modal	3	37,5	5	62,5		1,0		0,14-6,67
	3 modal	10	38,5	16	61,5		1,04		0,29-3,81
Tempo fora de tratamento	<5anos	10	40,0	15	60,0	0,675	1,0(Ref)	25	
	5-10 anos	8	29,6	19	70,4		0,63		0,25-3,93
	>10 anos	8	40,0	12	60,0		1,0		0,16-2,52

\*Teste de associação do qui-quadrado  
 Modal=modalidade

**Tabela 16** - Associação entre fadiga mental com variáveis clínicas.

Variável	Categoria	Fadiga Mental						Total		
		Mais fadiga		Menos fadiga		p*	OR		IC <sub>95%</sub>	
		n.	%	n.	%					
Sexo	Feminino	14	38,9	22	61,1	0,317	1,0(Ref)	36		
	Masculino	10	27,8	26	72,2				0,60	0,20-1,82
Diagnóstico	Leucemias e linfomas	13	33,3	26	66,7	0,132	1,0(Ref)	39		
	Tumores Sólidos	11	33,3	22	66,7				1,29	0,43-3,90
Tratamento	1 modal	11	45,8	13	54,2	0,186	1,0(Ref)	24		
	1 modal +RXTSNC	3	21,4	11	78,6				0,32	0,05-1,76
	2 modal	4	50,0	4	50,0				1,18	0,18-7,67
	3 modal	6	23,1	20	76,9				0,35	0,09-1,39
Tempo fora de tratamento	<5anos	12	48,0	13	52,0	0,134	2,15	25		
	5-10 anos	6	22,2	21	77,8				0,67	0,15-2,99
	>10 anos	6	30,0	14	70,0				1,0(Ref)	20

\*Teste de associação do qui-quadrado  
 Modal=modalidade

A correlação entre fadiga geral e fadiga em relação ao sono com duração do tratamento, foi positiva. Pacientes que apresentaram maior tempo de tratamento apresentaram um maior escore de fadiga, ou seja, menos fadiga. Houve correlação entre idade e fadiga mental, pacientes com menor idade apresentaram maior escore de fadiga, ou seja, menos fadiga (Tabela 17).

**Tabela 17** - Correlação entre a fadiga geral, fadiga em relação ao sono e mental e as variáveis referentes à duração do tratamento e idade.

VARIÁVEL	n.	r*	p**
<b>Fadiga Geral</b>			
Duração do tratamento (meses)	72	0,475	<0,001
Idade no momento do questionário	72	-0,018	0,118
<b>Fadiga Sono</b>			
Duração do tratamento (meses)	72	0,309	0,008
Idade no momento do questionário	72	-0,212	0,074
<b>Fadiga mental</b>			
Duração do tratamento	72	0,138	0,247
Idade no momento do questionário	72	-0,278	0,018

\* coeficiente de correlação \*\*Teste não paramétrico de Spearman

## 5.7 ASSOCIAÇÃO DO SINTOMA FADIGA COM SINTOMAS DEPRESSIVOS

Houve associação entre os três tipos de fadiga e sintomas depressivos. Os pacientes com sintomas indicativos de depressão têm cinco vezes mais chance de apresentar fadiga geral (p: 0,029), doze vezes mais fadiga em relação ao sono (p:0,002) e nove vezes mais fadiga mental (p:0,001) comparados ao indivíduo normal (sem qualquer sintoma). Pacientes com sintomas de disforia apresentaram sete vezes mais chance de apresentar fadiga mental comparado ao indivíduo normal (sem qualquer sintoma) (p:0,001) (Tabelas18, 19 e 20).

**Tabela 18** - Associação entre fadiga geral com sintomas depressivos.

Variável	Categoria	Fadiga Geral				p*	OR	IC <sub>95%</sub>	Total
		Mais fadiga		Menos fadiga					
		n.	%	n.	%				
	Normal	13	24,5	40	75,5	0,029	1,0(Ref)	53	
Sintomas Depressivos	Indicativo de disforia	5	55,6	4	44,4		3,85	0,74-20,80	9
	Indicativo de depressão	6	60,0	4	40,0		4,62	0,94-23,81	10

\*Teste de associação do qui-quadrado

**Tabela 19** - Associação entre fadiga em relação ao sono com sintomas depressivos.

Variável	Categoria	Fadiga em relação ao Sono				p*	OR	IC <sub>95%</sub>	Total
		Mais fadiga		Menos fadiga					
		n.	%	n.	%				
	Normal	13	24,5	40	75,5	0,002	1,0(Ref)	53	
Sintomas Depressivos	Indicativo de disforia	5	55,0	4	44,4		3,85	0,74-20,80	9
	Indicativo de depressão	8	80,0	2	20,0		12,31	2,00-97,27	10

\*Teste de associação do qui-quadrado

**Tabela 20** - Associação entre fadiga mental com sintomas depressivos.

Variável	Categoria	Fadiga Mental						Total	
		Mais fadiga		Menos fadiga		p*	OR		IC <sub>95%</sub>
		n.	%	n.	%				
	Normal	11	20,8	42	79,2	0,001	1,0 (Ref)	53	
Sintomas Depressivos	Indicativo de disforia	6	66,7	3	33,3		7,64	1,37-47,30	9
	Indicativo de depressão	7	70,0	3	30,0		8,91	1,66-53,43	10

\*Teste de associação do qui-quadrado

## 5.8 ASSOCIAÇÃO ENTRE O SINTOMA FADIGA COM DISTÚRBIOS DO SONO

- Polissonografia:** Os pacientes cujo tempo de sono foi normal na polissonografia apresentaram menos fadiga geral (p:0,053), mental (p:0,027), e para fadiga em relação ao sono, embora o achado tenha sido o mesmo, a associação não foi significativa. Pacientes que dormiram tempo menor do que o normal tem seis vezes mais chance de apresentar mais fadiga geral e mental (Tabelas 22, 23 e 24). Para os três subtipos de fadiga, pacientes que tiveram tempo acordado durante a polissonografia dentro da normalidade (<30min), apresentaram menos fadiga, porém sem significado estatístico (Tabelas 22, 23 e 24). Não houve associação entre outros parâmetros da polissonografia como eficiência, latência, e índice de despertares com fadiga geral, sono e mental. Os pacientes que tiveram

latência para o sono REM diminuída (<65) apresentaram maior chance de ter mais fadiga geral, fadiga em relação ao sono e fadiga mental, sem significado estatístico (Tabelas 21, 22 e 23).

**Tabela 21** - Associação entre fadiga geral com variáveis relacionadas à polissonografia.

Variável	Categoria	Fadiga Geral						Total	
		Mais fadiga		Menos fadiga		p*	OR		IC <sub>95%</sub>
		n.	%	n.	%				
TTS (min)	< 360	7	63,6	4	36,4	0,053	5,60	0,91-38,65	11
	> 360 (nl)	5	23,8	16	76,2		1,0(Ref)		21
Tempo acordado (min)	<30 (nl)	1	10,0	9	90,0	0,050	1,0(Ref)	0,86-223,68	10
	>30	11	50,0	11	50,0		9,0		22
Eficiência	<85	9	40,9	13	59,1	0,703	1,62	0,26-10,77	22
	>85 (nl)	3	30,0	7	70,0		1,0(Ref)		10
Latência (min)	<30	7	43,7	9	56,3	0,465	1,0(Ref)	0,11-3,10	16
	>30	5	31,2	11	68,8		0,58		16
Latência REM (min)	65-125(nl)	6	40,0	9	60,0	0,448	1,0(Ref)	0,15-108,7	15
	<65	2	66,7	1	33,3		3,0		3
	>125	4	28,6	10	71,4		6,0		14
Índice de despertares	<14 (nl)	12	42,9	16	57,1	0,271			28
	>14	0	0,0	4	100,0				4

\*Teste de associação do qui-quadrado

**Tabela 22** - Associação entre fadiga em relação ao sono e variáveis relacionadas à polissonografia.

Variável	Categoria	Fadiga em Relação ao Sono						Total	
		Mais fadiga		Menos fadiga		p*	OR		IC <sub>95%</sub>
		n.	%	n.	%				
TTS (min)	< 360	6	54,5	5	45,5	0,123	3,84	0,64-24,94	11
	>360 (nl)	5	23,8	16	76,2		1,0(Ref)		21
Tempo acordado (min)	<30 (nl)	1	10,0	9	90,0	0,106	1,0(Ref)	0,71-186,43	10
	>30	10	45,5	12	54,5		7,5		22
Eficiência	<85	9	40,9	13	59,1	0,425	2,77	0,38-24,44	22
	>85 (nl)	2	20,0	8	80,0		1,0(Ref)		10
Latência (min)	< 30 (nl)	4	25,0	12	75,0	0,264	1,0(Ref)	0,11-3,10	16
	>30	7	43,7	9	56,3		0,58		16
Latência REM (min)	65-125(nl)	2	40,0	1	60,0	0,267	1,0(Ref)	0,15-108,07	3
	<65	6	66,7	9	33,3		3,0		15
	>125	3	21,4	11	78,6		0,60		0,014-4,32
Índice de despertares	<14 (nl)	10	35,7	18	64,3	1,00	1,0(Ref)	0,02-8,27	28
	>14	1	25,0	3	75,0		0,60		4

\*Teste de associação do qui-quadrado

nl=normal

**Tabela 23** - Associação entre fadiga mental e variáveis relacionadas à polissonografia.

Variável	Categoria	Fadiga Mental				p*	OR	IC <sub>95%</sub>	Total
		Mais fadiga		Menos fadiga					
		n.	%	n.	%				
TTS (min)	< 360	8	72,7	3	27,3	0,027	6,67	1,04-48,62	11
	> 360 (nl)	6	28,6	15	71,4		1,0(Ref)		21
Tempo acordado (min)	<30 (nl)	1	10,0	9	90,0	0,019	1,0(Ref)	0,71-186,43	10
	>30	13	59,1	9	40,9		1,30		22
Eficiência	< 85	11	50,0	11	50,0	0,446	2,33	0,38-15,52	22
	>85 (nl)	3	30,0	7	70,0		1,0(Ref)		10
Latência (min)	< 30 (nl)	7	43,8	9	56,3	1,00	1,0(Ref)	0,20-5,08	16
	>30	7	43,8	9	56,3		1,0		16
Latência REM (min)	65-125(nl)	7	46,7	8	53,3	0,589	1,0 (Ref)	0,11-81,23	15
	<65	2	66,7	1	33,3		2,29		3
	>125	5	35,7	9	64,3		0,63		14
Índice de despertares	<14 (nl)	12	42,9	16	57,1	1,00	1,00(Ref)	0,11-16,17	28
	>14	2	50,0	2	50,0		1,33		4

\*Teste de associação do qui-quadrado

nl=normal

- **Actigrafia:** As correlações entre tempo total de sono e eficiência com os escores de fadiga geral foram fracas positivas (p: 0,602 e p: 0,632). A correlação entre tempo acordado após início do sono (WASO) e os escores de fadiga geral foi negativa fraca (p:0,321). Não houve correlação entre duração do sono e os escores de fadiga geral (p:0,572). (Tabela 24) e (Figuras 6, 7, 8 e 9).

**Tabela 24** - Correlação entre as variáveis avaliadas na actigrafia e o sintoma fadiga geral.

	n.	r*	p**
Duração do Sono	21	0,054	0,527
Tempo Total de Sono	21	0,117	0,602
WASO	21	-0,192	0,321
Eficiência	21	0,163	0,632

\*Coeficiente de correlação \*\*Teste não paramétrico de Spearman

Houve uma correlação negativa moderada entre a quantidade de tempo acordado após o início do sono (WASO) e os escores de fadiga em relação ao sono ( $p: 0,303$ ), ou seja, quanto menor a duração dos despertares durante a noite, menos fadiga o paciente apresenta. Houve correlação positiva fraca entre a eficiência do sono e os escores de fadiga em relação ao sono ( $p:0,396$ ). Não houve correlação entre duração do sono e tempo total de sono com os escores de fadiga em relação ao sono ( $p:0,512$  e  $p: 0,777$ ). (Tabela 25) e (Figuras 10, 11, 12 e 13).

**Tabela 25** - Correlação entre as variáveis avaliadas na actigrafia e o sintoma fadiga em relação ao sono.

	n.	r*	p**
Duração do Sono	21	-0,077	0,512
Tempo Total de Sono	21	0,005	0,777
WASO	21	-0,236	0,303
Eficiência	21	0,200	0,396

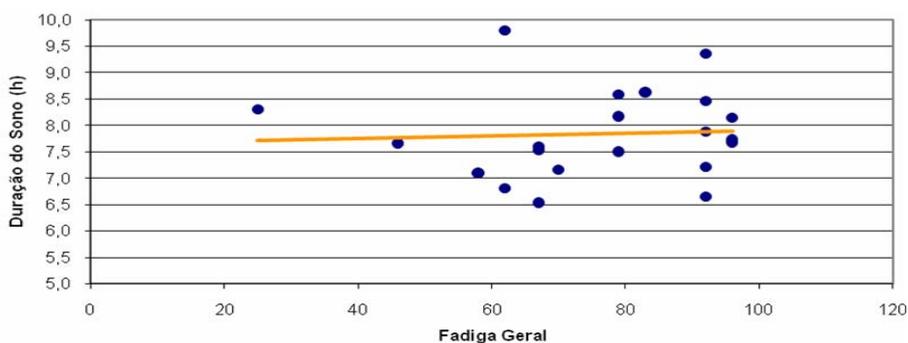
\*Coeficiente de correlação \*\*Teste não paramétrico de Spearman

Não houve correlação entre nenhuma das variáveis avaliadas na actigrafia com os escores de fadiga mental (Tabela 26) e (Figuras 14, 15, 16 e 17).

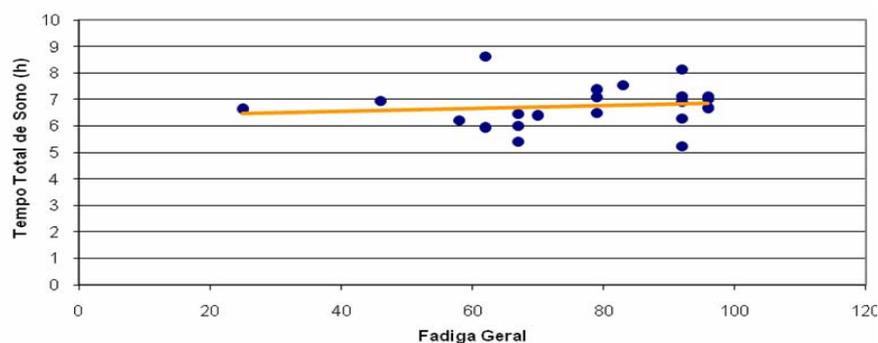
**Tabela 26** - Correlação entre as variáveis avaliadas na actigrafia e o sintoma fadiga mental.

	n.	r*	p**
Duração do Sono	21	0,015	0,255
Tempo Total de Sono	21	0,024	0,777
WASO	21	-0,026	0,515
Eficiência	21	-0,051	0,589

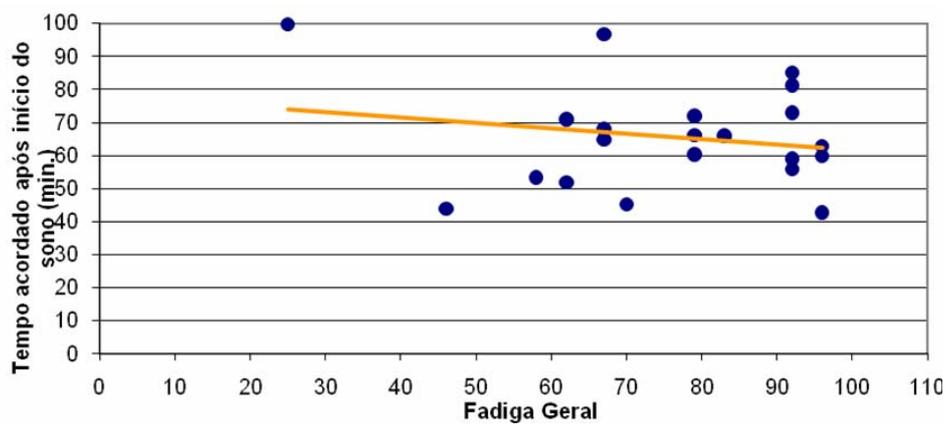
\*Coeficiente de correlação \*\*Teste não paramétrico de Spearman



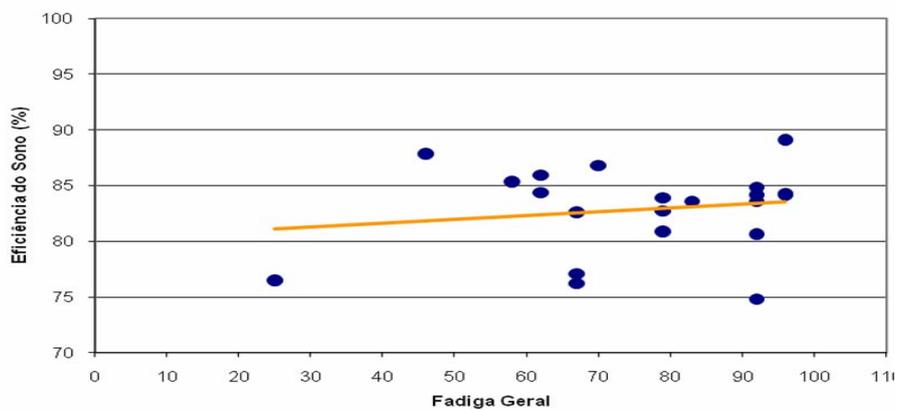
**Figura 6** - Correlação entre duração do sono e escores de fadiga geral.



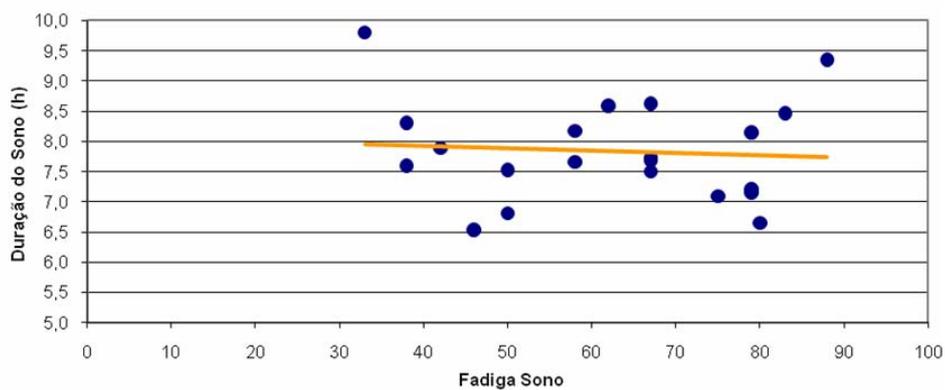
**Figura 7** - Correlação entre tempo total de sono e escores de fadiga geral.



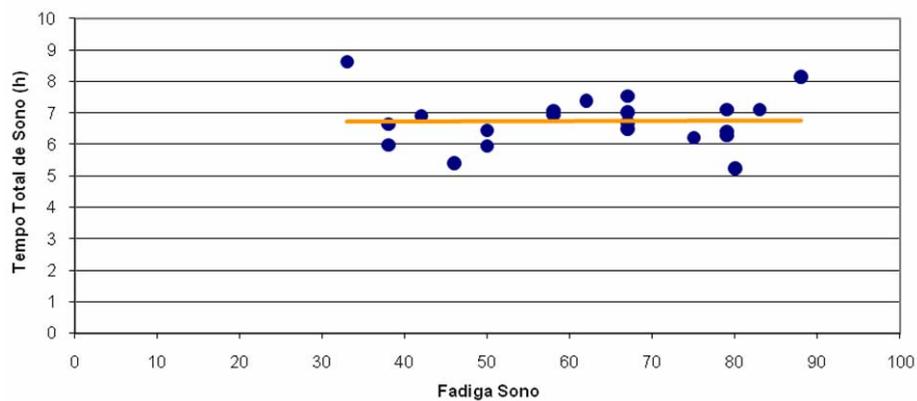
**Figura 8** - Correlação entre tempo acordado após início do sono e escores de fadiga geral.



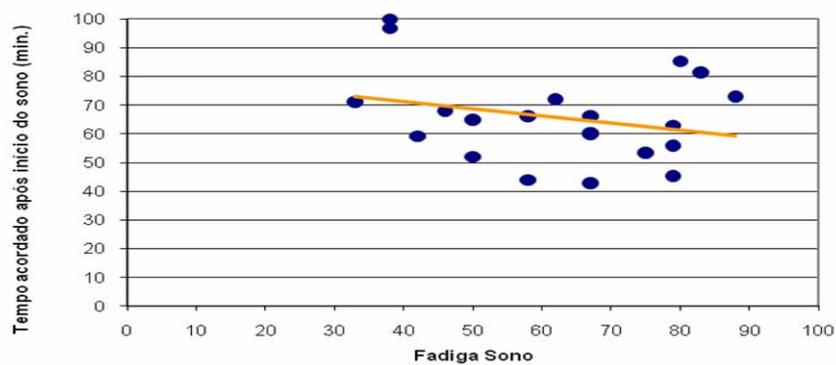
**Figura 9** - Correlação entre eficiência do sono e escores de fadiga geral.



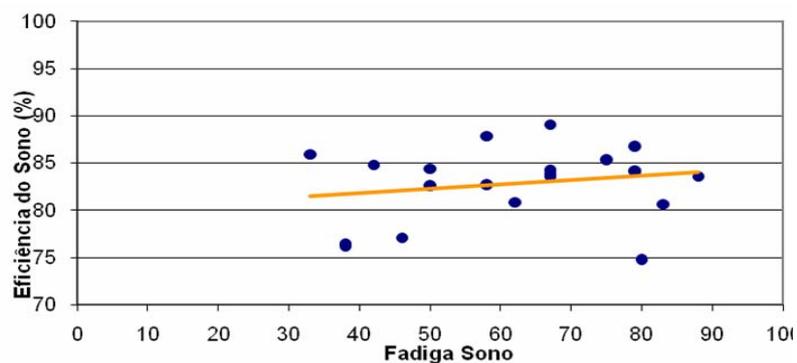
**Figura 10** - Correlação entre duração do sono e os escores de fadiga em relação ao sono.



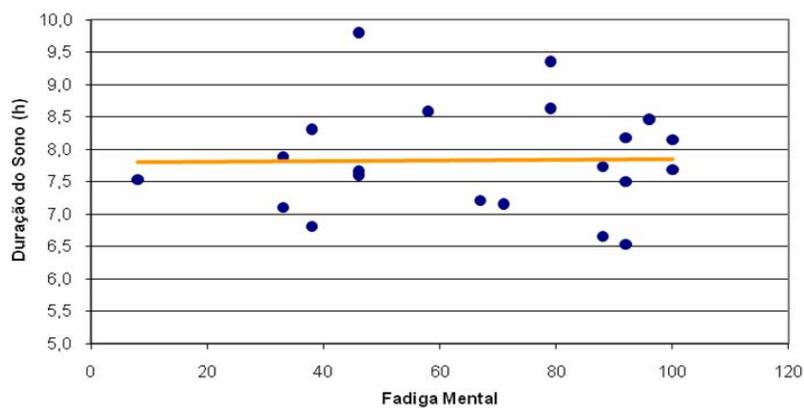
**Figura 11** - Correlação entre tempo total de sono e escores da fadiga em relação ao sono.



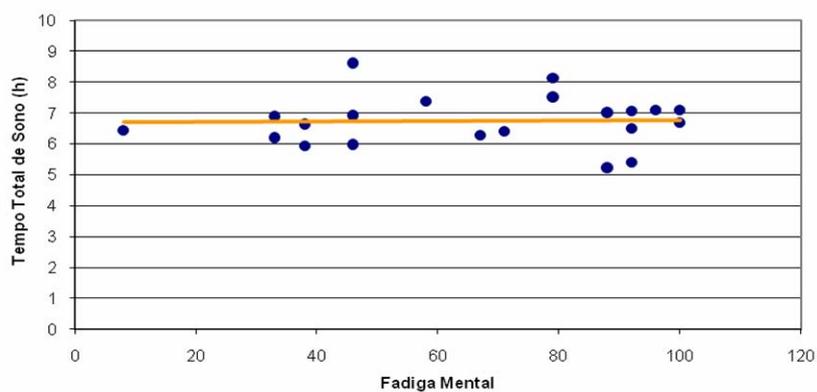
**Figura 12** - Correlação entre tempo acordado após início do sono e fadiga em relação ao sono.



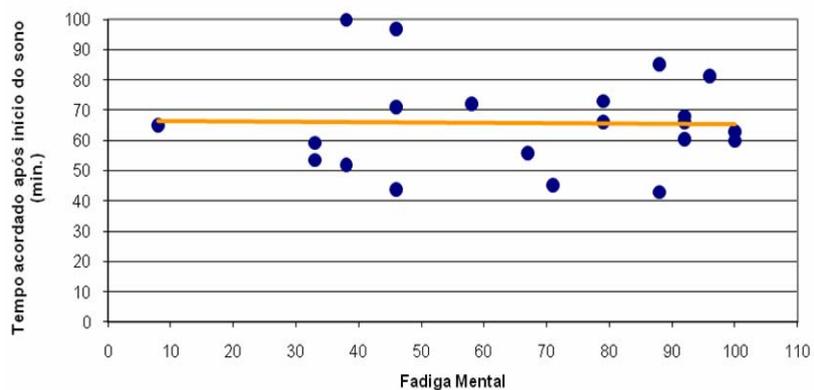
**Figura 13** - Correlação entre eficiência do sono e os escores de fadiga em relação ao sono.



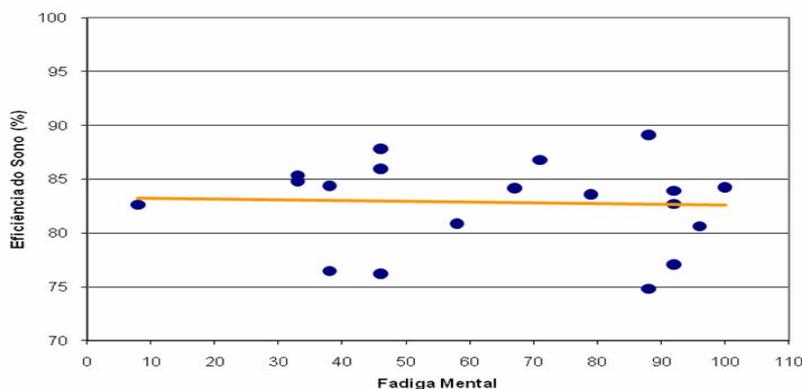
**Figura 14** - Correlação entre duração do sono e os escores de fadiga mental.



**Figura 15** - Correlação entre tempo total de sono e os escores de fadiga mental.



**Figura 16** - Correlação entre tempo acordado após início do sono e os escores de fadiga mental.



**Figura 17** - Correlação entre eficiência e os escores de fadiga mental.

## 5.9 ASSOCIAÇÃO ENTRE SINTOMAS DEPRESSIVOS E VARIÁVEIS SÓCIO - DEMOGRÁFICAS

Como resultado adicional também houve associação entre presença de sintoma indicativo de depressão e sexo. O paciente do sexo masculino foi fator protetor para presença de sintomas indicativos de depressão, isto é apresentou menos sintomas indicativos de depressão. (Tabela 27).

**Tabela 27** - Associação entre sexo e presença de sintomas depressivos.

VARIÁVEL	Categoria	Normal		Disforia		Depressão		p*	OR**	IC**	OR***	IC***	TOTAL
		n	%	n	%	n	%						
Sexo	Masculino	32	88,9	3	8,3	1	2,8	0,008	0,33	0,06-1,72	0,07	0,0-0,64	36
	Feminino	21	58,3	6	16,7	9	25,0		1,0		1,0		36
Total		53		9		10							72

\*Teste de associação do qui-quadrado \*\* referente à comparação entre disforia e normal \*\*\* referente à comparação entre depressão e normal

## 6 DISCUSSÃO

A fadiga é um sintoma presente em grande magnitude nos pacientes com câncer, causado pela doença ou seu tratamento. Está presente durante o curso da doença e após o término do tratamento, com interferência importante na qualidade de vida deste paciente (VISSER e SMETS 1998). Através de instrumentos utilizados pode ser avaliada como sintoma isolado (presença ou ausência de sintoma), ou de uma maneira mais ampla e abrangente, no seu aspecto multidimensional (WU e MCSWEENEY 2004). Neste estudo optamos pela avaliação da fadiga no seu aspecto multidimensional através da aplicação do instrumento de avaliação de fadiga PedsQL™, que avalia o sintoma durante o último mês, período adequado para se evitar que eventos agudos interfiram na avaliação deste sintoma. Não avaliamos a prevalência deste sintoma, porém observamos que algum grau de fadiga para os três tipos de fadiga (média fadiga geral 74,4; média fadiga em relação ao sono 63,61 e média fadiga mental 69,98) estava presente. A fadiga mental foi a que apresentou maior variação de escore (mínimo 8,3 e máximo 91,66) e a menor média de escore obtido, ou seja, mais fadiga ocorreu para fadiga em relação ao sono (média 63,61). Este achado evidencia que a fadiga não é percebida como um sintoma unidimensional podendo ser ressaltada a importância da sua avaliação multidimensional para um melhor esclarecimento deste sintoma e corrobora com os resultados dos estudos realizados por HOCKENBERRY-EATON et

al. (1998) e HINDS et al. (1999) nos quais observou-se que os adolescentes possuem maior capacidade para distinguir entre as diferentes formas de fadiga. Em especial no estudo de HINDS et al. (1999) os adolescentes enfatizaram a fadiga mental, e também o medo, a preocupação e o aborrecimento foram fatores citados como importantes para a fadiga nesta faixa etária. No nosso estudo a fadiga mental foi a que apresentou o segundo menor escore (média), porém, foi a que apresentou a menor nota mínima (escore mínimo 8,3) mostrando que para alguns adolescentes é considerada o pior tipo de fadiga. Outro aspecto importante da fadiga mental é o prejuízo cognitivo que a acompanha, visto que ela é referida como dificuldade do indivíduo em se concentrar, em manter a atenção, em pensar com rapidez, interferindo no desempenho escolar e profissional destes indivíduos. Na escala utilizada em nosso estudo a fadiga em relação ao sono avalia o dormir muito, ter dificuldade para dormir, tirar soneca várias vezes ao dia, e ela foi a que apresentou pior média de escore (média 63,61). Este achado foi indiretamente referido nos estudos de HOCKENBERRY-EATON et al. (1998) e HINDS et al. (1999) através da demonstração nos pacientes em tratamento de que a dificuldade para dormir foi um dos fatores responsáveis pela piora da fadiga assim como descansar e dormir foi descrito como fator de melhora. Alguns adolescentes chegavam a usar medicação para dormir (HOCKENBERRY-EATON et al. 1998; HINDS et al. 1999; HOCKENBERRY-EATON e HINDS 2000). Também nos estudos dos sobreviventes do câncer infantil como o de MEESKE et al. (2005) que aplicou o *Pittsburg Sleep Index* (PSQI) em pacientes tratados por LLA na

infância, observou que 50% destes pacientes apresentavam problemas no sono e estes se relacionavam com fadiga (MEESKE et al. 2005). No estudo de MULROONEY et al. (2008b) com o uso do *Epworth Sleepiness Scale* observou que entre os 90% dos sobreviventes que estavam no grupo que apresentavam mais fadiga, 17% deles apresentavam interrupção no sono e 14% deles sonolência durante o dia. Uma das limitações deste estudo foi a ausência de um grupo controle já que a fadiga como um sintoma está presente 55% dos indivíduos adultos da população geral (CELLA et al. 2002). Alguns estudos como MULROONEY et al. (2008b) demonstraram mais fadiga em pacientes tratados por câncer na infância quando comparados a um grupo controle de indivíduos saudáveis (MULROONEY et al. 2008b). Outros, porém, como LANGEVELD et al. (2003) e ZELTZER et al. (1997) encontraram o mesmo nível de fadiga geral entre pacientes tratados de LLA na infância e no grupo controle de indivíduos saudáveis. Alguns aspectos importantes devem ser lembrados quando comparamos um grupo de indivíduos saudáveis e um grupo que foi submetido a tratamento oncológico. A fadiga no indivíduo saudável difere da fadiga no paciente com câncer ou tratado de câncer, tanto na intensidade quanto no “ritmo circadiano”. O indivíduo saudável acorda bem e vai desenvolvendo fadiga no decorrer do dia (GLAUS et al. 1996). A fadiga no indivíduo com câncer não é reversível, não melhora com o repouso, o indivíduo acorda cansado e sente-se mais debilitado (CELLA et al. 2001, 2002; STONE et al. 2003; HOFMAN et al. 2007; MORROW 2007). Outro aspecto a ser lembrado é o mecanismo de adaptação desenvolvido pelo indivíduo que passa por um processo de

doença. Existe uma teoria que defende a idéia de que o indivíduo que passa por um processo onde sente fadiga por um longo período de tempo, desenvolve um mecanismo de proteção. É o chamado "*response – shift*", que se caracteriza por uma mudança interna em relação a conceitos e valores resultando em uma mudança subjetiva na condição de saúde do indivíduo. Outro fator importante a ser avaliado é a intensidade da atividade realizada pelos indivíduos, pois os sobreviventes de câncer podem reduzir a tal ponto sua atividade como um mecanismo adaptativo, que a fadiga relatada por eles iguala-se a fadiga do indivíduo saudável (LANGEVELD et al. 2000 e 2003).

As médias dos escores dados pelos cuidadores e os escores mínimos foram menores que os dos pacientes para os três tipos de fadiga, e a concordância entre os escores dos pais e do paciente foram mínimas para fadiga em relação ao sono e fadiga mental, e moderada para fadiga geral. Para fadiga em relação ao sono e fadiga mental apenas 50% dos pais concordaram com os filhos quanto à presença de fadiga mais importante. Achado semelhante foi encontrado em estudo de WHITSETT et al. (2009) no qual avaliava o sintoma fadiga do ponto de vista dos pacientes e dos pais durante a quimioterapia, e alguma discrepância também foi encontrada entre as respostas de ambos. A concordância foi melhor, entretanto quando a criança se considerava apresentando fadiga mais significativa, mostrando que os pais também avaliavam seus filhos como apresentando mais fadiga. Um fator que pode explicar esta melhor concordância neste estudo é o fato dos pacientes estarem em vigência de tratamento, período no qual o sintoma

aparece de forma mais importante. Outra forma de tentarmos explicar a não concordância entre estes dois pontos de vista é a subjetividade do sintoma, “fadiga é aquilo que o paciente diz que é” (WINNINGHAM 2000), logo, não é vista da mesma maneira pelos pacientes e seus cuidadores. Vale ressaltar a questão da adaptação do indivíduo com a presença da fadiga, estes não se sentem tão cansados quanto os pais julgam que estão. Em estudo realizado por SCARPELLI et al. (2008) com 190 famílias brasileiras, crianças de 2-18 anos e seus cuidadores foram avaliados com o PedsQL Módulo para Câncer. A correlação entre os escores dos pacientes e cuidadores foi fraca para todas as sub - escalas. Este resultado demonstra a dificuldade de se utilizar um instrumento para a avaliação de sintomas subjetivos, e principalmente a avaliação destes sintomas por terceiros.

Não houve diferença para os três tipos de fadiga entre os sexos. Alguns estudos demonstram mais fadiga no sexo feminino, muito provavelmente por uma maior sensibilidade do sexo feminino na percepção dos sintomas (LANGEVELD et al. 2000; HOCKENBERRY et al. 2003; LANGEVELD et al. 2003; MULROONEY et al. 2008 b).

Com relação ao diagnóstico do paciente, como na maioria dos estudos, não encontramos diferença entre os três tipos de fadiga e os diferentes diagnósticos. Esta diferença foi encontrada apenas no estudo de LANGEVELD et al. (2003) que observou mais fadiga geral e física nos pacientes tratados de LLA sem o uso de RXT em SNC e pacientes tratados de linfoma não-Hodgkin, sem ter sido encontrada uma explicação satisfatória para tal achado.

Uma das questões ainda não explicada é se a fadiga é consequência da doença, do seu tratamento e qual tipo de tratamento estaria mais envolvido na sua causa (ANDREWS et al. 2004). Diante desta questão muitos estudos em adultos tentaram avaliar a intensidade da fadiga de acordo com os diferentes tipos de tratamento. A cirurgia isolada é o tratamento menos estudado no paciente com câncer, porém sabe-se que a fadiga no pós operatório é freqüente e como fatores envolvidos estão a anestesia, analgesia e sedação, diminuição da capacidade ventilatória, imobilização, ansiedade, infecção, podendo persistir por algumas semanas (MORROW et al. 2002; STASI et al. 2003). Alguns estudos compararam a fadiga durante o tratamento quimioterápico e radioterápico, porém não foi encontrada diferença entre a fadiga causada por ambos (IRVINE et al. 1994). Os mecanismos envolvidos na fadiga durante o tratamento quimioterápico não estão claros, mas pode haver relação com a anemia e com o acúmulo de produtos de degradação celular. Alguns quimioterápicos como metotrexate, ifosfamida, cisplatina, vincristina, fludarabina atravessam a barreira hemato-encefálica, levando a neurotoxicidade que pode causar fadiga. No tratamento radioterápico a fadiga ocorre independente do local irradiado e dose aplicada (STASI et al. 2003). Há consenso na literatura, entretanto com relação à maior severidade da fadiga durante o tratamento. Esta apresenta melhora após o término, sem que o paciente retorne ao normal em muitos casos (IRVINE et al. 1994; SERVAES et al. 2002; MORROW et al. 2002; STASI et al. 2003; RICHARDSON 2004; HICKOK et al. 2005). Para crianças estudo realizado por HINDS et al. (2007a e b)

confirma este achado, pacientes em tratamento para LLA apresentam fadiga mais intensa durante o ciclo de corticóide. Em estudo de MULROONEY et al. (2008b) os sobreviventes de câncer infantil com história de ter recebido radioterapia apresentavam 1,7 mais chance de apresentar fadiga, quando comparado ao grupo controle. No nosso estudo não houve associação entre fadiga e os diferentes tipos de tratamento como também é descrito na literatura. Como é descrito déficit de atenção e alteração no desempenho neuropsicológico nos pacientes tratados com RXT de SNC na infância (DREYER et al. 2001), esperávamos encontrar mais fadiga nestes pacientes. Porém devemos considerar que os pacientes tratados por LLA que não foram submetidos à RXT profilática de SNC receberam protocolos mais modernos de tratamento, nos quais a RXT profilática foi substituída por um incremento na dose de quimioterapia sistêmica (metotrexate) e intratecal (metotrexate, citarabina e corticóide). As seqüelas neurocognitivas desta combinação (QT sistêmica e IT) são menos importantes que da RXT (DREYER et al. 2001), mas para o sintoma fadiga pode haver algum significado. Outro achado que deve ser ressaltado são os dois pacientes submetidos apenas a cirurgia. Um deles apresentou escore de mais fadiga para fadiga geral e mental e estava há dois anos da cirurgia, e o outro apresentou escore de mais fadiga para os três tipos de fadiga e estava há seis meses da cirurgia. Talvez o procedimento cirúrgico esteja associado à fadiga por um prazo maior além do pós - operatório imediato ou primeiras semanas após cirurgia.

Observamos que menor intensidade de fadiga estava relacionada com menor idade, com intervalo fora de tratamento entre 5-10 anos e com tratamento de duração mais curta.

A prevalência de sintomas psiquiátricos em adolescentes com diagnóstico de câncer durante o tratamento ou fora de tratamento varia na literatura. Alguns estudos como o de ALLEN et al. (1997) encontraram 33% de depressão leve a moderada e 13% de depressão moderada a severa em adolescentes com diagnóstico de câncer, valores semelhantes aos encontrados no grupo controle de adolescentes saudáveis. Entretanto outros estudos não demonstram o mesmo. Dois estudos suecos avaliaram sintomas psiquiátricos em crianças e adolescentes com diagnóstico de câncer. No primeiro deles realizado em 2000 foram avaliados pacientes entre 8-18 anos em tratamento e fora de tratamento e os sintomas depressivos foram avaliados com o uso de *Children's Depression Inventory* (CDI). Os pacientes em tratamento apresentaram níveis de sintomas depressivos e ansiedade comparáveis com os encontrados em adolescentes saudáveis, porém os pacientes fora de tratamento apresentaram níveis mais elevados, com 14% deles apresentando alto nível de depressão (VON ESSEN et al. 2000). No segundo estudo realizado em 2005 adolescentes fora de tratamento foram avaliados com o uso do *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), ansiedade estava presente em 12% deles enquanto depressão estava presente em 21% (HEDSTRÖN et al. 2005). Em outro estudo realizado com pacientes entre 13-21 anos em tratamento e fora de tratamento, a avaliação dos sintomas depressivos com o *Beck*

*Depression Inventory* (BDI), mostrou que 78% dos pacientes não apresentavam sintomas depressivos, 13% pacientes apresentavam escore entre 14-24 (depressão moderada), e não houve paciente com escore > 24 (depressão severa) (TEBBI et al. 1988). Resultados similares foram encontrados em nosso estudo, principalmente se formos compará-lo ao estudo de TEBBI et al. (1998) no qual foi utilizado o mesmo instrumento de avaliação, e foi avaliada a mesma faixa etária. Encontramos ausência de sintomas depressivos em 73% dos nossos pacientes e presença de sintomas indicativos de depressão em 14% deles. A faixa etária estudada tem como característica ser o período onde ocorrem importantes mudanças físicas e emocionais existe certa tendência entre os adolescentes em tentar mascarar os sintomas, e este é um dos motivos da depressão nesta faixa etária se manifestar clinicamente diferente dos adultos (TEBBI et al. 1988, BAHLS 2002). Algumas características marcantes desta faixa etária são irritabilidade, instabilidade, comportamento agressivo, baixa auto-estima, abuso de drogas e álcool (BAHLS 2002). Nos pacientes com diagnóstico de câncer talvez essa tendência em esconder os sintomas seja maior, pois não apresentam as mesmas responsabilidades que os adolescentes saudáveis, suas preocupações estão mais relacionadas com a doença e seu tratamento (TEBBI et al. 1998).

Como citado anteriormente fadiga e depressão possuem algumas interseções com relação à apresentação clínica, e os próprios instrumentos de avaliação de ambas possuem itens que se sobrepõe (JACOBSEN e WEITZNER 2004). Apesar disso sabemos que evoluem de maneira distinta

no paciente com câncer (VISSER e SMET 1998). A maioria dos estudos sugere uma associação positiva entre fadiga e presença de sintomas depressivos, e apesar de complexa pode haver uma relação de causa e efeito entre elas (VISSER e SMETS 1998; REUTER et al. 2004; KIM et al. 2006; DONOVAN e JACOBSEN 2007). Nos estudos com sobreviventes do câncer pediátrico este achado também se confirma. Estudo de MEESKE et al. (2005), demonstrou que entre os 48 sobreviventes de LLA na infância que apresentavam fadiga, 79% tinham depressão, os sobreviventes que apresentavam depressão apresentavam maiores níveis de fadiga, e que os pacientes que apresentavam fadiga tinham 33 vezes maior chance de apresentarem depressão. Estudos de LANGEVELD et al. (2003) e MULROONEY et al. (2008b) em sobreviventes da câncer infantil encontraram depressão como fator preditor para fadiga. Em nosso estudo a associação entre os três tipos de fadiga (geral, em relação ao sono e mental) e presença de sintomas depressivos foi positiva. Os nossos pacientes que apresentavam sintomas indicativos de depressão apresentaram 21 vezes maior chance de ter fadiga em relação ao sono, nove vezes fadiga mental e cinco vezes fadiga geral. No paciente fora de tratamento acredita-se que o persistente sentimento de fadiga sofrido durante o tratamento leva a presença de sintomas depressivos e muitas vezes a depressão (SERVAES et al. 2002; LANGEVELD et al. 2003). Embora esta relação entre fadiga e sintomas depressivos não esteja clara na literatura, é evidente que ambas em conjunto apresentam papel importante na qualidade de vida do paciente com câncer durante e após seu tratamento. Por isso devemos lembrar-nos

do papel dos sintomas depressivos quando tentamos instituir estratégias para aliviar a fadiga, e o suporte psicológico deve estar entre elas (SERVAES et al. 2002; LANGEVELD et al. 2003).

O desenvolvimento do adolescente é acompanhado por profundas modificações no tempo e quantidade de sono. Os aspectos psicossociais e hábitos de vida, assim como a maturação biológica agem na regulação do ciclo sono – vigília nesta faixa etária. As alterações na fisiologia do sono levam a alterações nos seus padrões (CARSKADON et al. 2004; KNUTSON 2005). Sabe-se que a puberdade e o estirão de crescimento estão associados com uma maior necessidade de sono, porém estudos demonstram que os adolescentes tendem a dormir menos (KNUTSON 2005, PRADELLA-HALLINAN e MOREIRA 2008). Um dos problemas mais frequentes é o aumento da sonolência durante o dia, que traz consequências negativas para a saúde, desempenho e segurança do adolescente. Além da diminuição na duração do sono, outros achados importantes são: tendência em dormir e despertar mais tarde e discrepância importante entre o hábito de sono durante a semana e o final de semana. Os adolescentes apresentam privação do sono durante a semana e tentam compensá-la no final de semana (GRAHAM 2000; MILLMAN 2005). Estudo longitudinal realizado por CARSKADON et al. (1986) avaliou o padrão de sono de crianças desde os 10 anos até o final da adolescência. Imaginava-se que os adolescentes teriam a mesma necessidade em horas de sono que os adultos, ou seja, 7,5h. Porém, o que se verificou foi que os adolescentes mantiveram a mesma necessidade de horas de sono que as crianças (9h), e

ao contrario destas, não acordavam mais espontaneamente quando atingiam às 9 horas necessárias. Em estudos realizados em laboratório foram observadas algumas características da estrutura do sono nesta faixa etária como diminuição da latência para o primeiro episodio do sono REM e aumento da porcentagem total dos estágios mais superficiais do sono NREM (OHAYON et al. 2004; MILLMAN 2005; PRADELLA-HALLINAN e MOREIRA 2008).

A polissonografia é um exame indicado para investigação de alguns distúrbios do sono (KUSHIDA et al. 2005). No entanto tem sido demonstrado nos últimos tempos que a actigrafia pode ser utilizada com bons resultados, é mais adequada em estudos longitudinais, apresenta um menor custo e não interfere na rotina do paciente (SADEH e ACEBO 2002; LITTNER et al. 2003). Em estudo realizado por DE SOUZA et al. (2003), observou-se que a actigrafia possui alta sensibilidade (detecta todas as épocas classificadas como período de sono na polissonografia), porém é pouco específica (detecta pequena proporção de épocas classificadas como período de despertar na polissonografia). Em nosso estudo através da realização de ambos os exames para a avaliação dos padrões do sono encontramos algumas características desta faixa etária descritas na literatura. O tempo total de sono durante a polissonografia encontrado foi semelhante ao encontrado por MARCUS et al. (1992) que avaliou crianças e adolescentes saudáveis. Na literatura é sugerida a necessidade de 8-9h de sono por noite para os adolescentes (ANDERS e CARSKADON 1980; IGLOWSTEIN et al. 2003; GLAZE 2004; MILLMAN 2005), mas nenhum dos nossos pacientes

dormiu esta quantidade de horas, a média foi de 6h 10 min., e o máximo foi 8h. A polissonografia é realizada em laboratório, os pacientes dormem com eletrodos aderidos ao corpo, oxímetro e em um ambiente não familiar, fatores que podem contribuir na alteração do padrão do sono do paciente. A actigrafia por não alterar a rotina do paciente e ser realizada por algumas noites consecutivas elucida melhor o padrão de sono do paciente. Em nosso estudo observamos através da actigrafia, que embora o paciente tenha apresentado duração do sono em média de 8h, o tempo total de sono foi 6,8h, pois ficou acordado em média 66 min durante o sono (WASO). Sabe-se que a actigrafia superestima o tempo total de sono, a eficiência, e a latência por ser um exame pouco específico como dito anteriormente (DE SOUZA et al. 2003). Portanto fica mais evidente que estes pacientes dormiram pouco no período avaliado. Outro achado importante na actigrafia, foi o horário de dormir e de despertar dos adolescentes, em média dormiam às 24h e acordavam às 8h, confirmando esta tendência dos adolescentes em dormir e acordar mais tarde. Estudo de ACEBO et al. (1999) demonstrou que para alguns parâmetros da actigrafia como eficiência, tempo acordado, hora de início do sono são necessárias 5 noites para se obter um resultado fidedigno do padrão do sono do paciente e para outros parâmetros como duração do sono e tempo total de sono são necessárias 7 noites. Nosso estudo avaliou em média 18 noites, portanto podemos considerar que os resultados obtidos traduzem o padrão de sono destes pacientes. Os pacientes que apresentaram eficiência diminuída na polissonografia o fizeram por terem apresentado um aumento do tempo acordado após

iniciado o sono ou por aumento da latência para início do sono, achados compatíveis com a faixa etária e que podem ter sido potencializados pelo fato do paciente ter dormido em laboratório. Embora não existam valores padronizados de normalidade para actigrafia, o valor médio da eficiência encontrada em nosso estudo foi abaixo da encontrada em adolescentes saudáveis (CARSKADON et al. 1998) e semelhante ao encontrado em adolescentes com dor crônica músculo-esquelética (TSAI et al. 2008). Apenas dois pacientes apresentaram fragmentação do sono e ambos apresentaram mais fadiga mental. Sabe-se que dormir menos que o necessário pode trazer algumas conseqüências como diminuição da atenção, piora no desempenho com relação à aprendizagem, alterações de humor como irritabilidade, entre outros (GRAHAM 2000; FALLONE et al. 2002). Embora esta avaliação em nossos pacientes não tenha sido realizada orientações com relação à higiene do sono podem beneficiá-los. Recomenda-se que tenham disciplina quanto ao horário de dormir e acordar. Aqueles que não atingirem horas adequadas de sono durante a noite devem cochilar entre 30-45min no início da tarde, e não deve haver diferença de mais de 1-2h entre o horário de dormir durante a semana e durante o final de semana. Também deve ser evitado o consumo de substâncias estimulantes como a cafeína, e aparelhos eletrônicos devem ser retirados do quarto que deve ser confortável, silencioso e escuro (MINDELL e MELTZER et al. 2008). Encontramos associação entre as fadigas geral e mental com o tempo de sono na polissonografia, aqueles pacientes que tinham um tempo de sono menor que 6 horas apresentavam mais fadiga geral e mental. Para a actigrafia não

houve correlação significativa entre os três tipos de fadiga e nenhum dos parâmetros avaliados do exame, porém a correlação foi moderada entre pacientes que ficaram mais tempo acordados após o início do sono e fadiga em relação ao sono. Os estudos em pacientes fora de tratamento avaliam distúrbios do sono com a utilização de questionários, porém a actigrafia foi utilizada em alguns estudos em pacientes em tratamento e também se observou que quanto maior a quantidade de despertares, menor era a duração do sono e estas alterações estavam relacionadas com mais fadiga (HINDS et al. 2007a e b). Observamos na literatura certa variação no tamanho da amostra de acordo com a quantidade de instituições participantes e com o desenho do estudo (paciente internado ou não, por exemplo). No estudo de HINDS et al. (2007b) realizado em duas instituições e com pacientes internados a amostra foi de 29 pacientes, e nos estudos de HINDS et al. (2007a) e SANFORD et al. (2008) a amostra foi ampla (100 e 88 pacientes respectivamente) porém estes estudos foram multi-institucionais e realizados com os pacientes fora de internação hospitalar. Com todas as dificuldades apresentadas anteriormente para a realização dos exames relacionados à avaliação dos distúrbios do sono e por se tratar de um estudo realizado em uma única instituição, mesmo com uma amostra limitada nossos resultados estão de acordo com a literatura.

Alguns estudos em pacientes com câncer têm demonstrado que o sexo feminino apresenta escores maiores para sintomas depressivos em comparação ao sexo masculino (TEBBI et al. 1988; ZELTZER et al. 1997; ALLEN et al. 1997) e sabe-se que na população geral a depressão é 2-3

vezes mais freqüente no sexo feminino mesmo em estudos realizados em diferentes países e comunidades (FLECK et al. 2003). Como descrito na literatura este dado foi também evidenciado em nosso estudo, ser do sexo masculino foi fator protetor para a presença de sintomas depressivos.

Através deste estudo percebemos que o sintoma fadiga está presente em diferentes intensidades nos sobreviventes ao câncer infantil. Embora não tenhamos avaliado seu impacto na qualidade de vida destes pacientes, estudos demonstram tal influência. Observamos também a dificuldade dos cuidadores em identificar de maneira correta este sintoma, por ser um sintoma extremamente subjetivo. Cabe a equipe dos profissionais da saúde (médicos, enfermeiros, psicólogos, nutricionistas) estar preparada e esclarecida sobre as orientações e intervenções (tratamentos medicamentosos ou não) as quais estes pacientes podem ser submetidos para que estes não sejam obrigados a lidar com este complexo sintoma, sozinhos. A associação da fadiga com a presença de sintomas depressivos ficou evidente, e por isso torna-se muito importante o acompanhamento psicológico destes pacientes. Com relação aos distúrbios do sono a associação não foi tão clara, porém percebemos algumas características peculiares no grupo estudado. Estudos mais esclarecedores sobre os mecanismos relacionados à fadiga e conseqüentemente quais são as intervenções mais efetivas, e como este sintoma se altera no decorrer dos anos são necessários para que possamos oferecer uma melhor qualidade de vida para estes pacientes.

## 7 CONCLUSÃO

1. Este estudo demonstrou que o sintoma fadiga no seu aspecto multidimensional está presente em parcela dos sobreviventes ao câncer da infância, achado que demonstra sua relevância clínica.
2. Encontramos associação entre o sintoma fadiga e os sintomas depressivos. Para os distúrbios do sono a associação foi positiva apenas entre o tempo total de sono avaliado na polissonografia, e para todas as variáveis avaliadas na actigrafia não houve correlação. Também não encontramos associação entre o sintoma fadiga e as variáveis clínicas estudadas.
3. A concordância entre os escores de fadiga do paciente sob seu ponto de vista e sob o ponto de vista dos cuidadores foi moderada e mínima, resultado que demonstra a dificuldade em se avaliar um sintoma subjetivo sob o ponto de vista de outra pessoa.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[APA] American Psychiatric Association. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)**. 4<sup>th</sup> ed. Available from: <URL:<http://allpsych.com/disorders/dsm.html>> [2009 ago 5].

Acebo C, Sadeh A, Seifer R, et al. Estimating sleep patterns with activity monitoring in children and adolescents: how many nights are necessary for reliable measures? **Sleep** 1999; 22:95-103. Erratum in: **Sleep** 1999; 22:143.

Allen R, Newman SP, Souhami RL. Anxiety and depression in adolescent cancer: findings in patients and parents at the time of diagnosis. **Eur J Cancer** 1997; 33:1250-5.

Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. **Eur J Cancer Care (Engl)** 2000; 10:245-55.

Anders TF, Carskadon MA, Dement WC. Sleep and sleepiness in children and adolescents. **Pediatr Clin North Am** 1980; 27:29-43.

Anderson KO, Getto CJ, Mendoza TR, et al. Fatigue and sleep disturbance in patients with cancer, patients with clinical depression, and community-dwelling adults. **J Pain Symptom Manage** 2003; 25:307-18.

Andrews P, Morrow G, Hicock J, Roscoe J, Stone P. Mechanisms and models of fatigue associated with cancer and its treatment: evidence of preclinical and clinical studies. In: Armes J, Krishnasamy M, Higginson I, editors. **Fatigue in cancer**. Oxford: Oxford University; 2004. p.51-87.

Bahls SC. [Depression in childhood and adolescence: clinical features]. **J Pediatr (Rio J)** 2002; 78:359-66.

Barnes EA, Bruera E. Fatigue in patients with advanced cancer: a review. **Int J Gynecol Cancer** 2002; 12:424-8.

Barton-Burke M. Cancer-related fatigue and sleep disturbances. **Cancer Nurs** 2006; 29(2 Suppl):72-7.

Bauld C, Anderson V, Arnold J. Psychosocial aspects of adolescent cancer survival. **J Paediatr Child Health** 1998; 34:120-6.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry** 1961; 4:561-71.

Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory twenty-five years of evaluation. **Clin Psychol Rev** 1988; 8:77-100.

Berger AM, Parker KP, Young-McCaughan S, et al. Sleep wake disturbances in people with cancer and their caregivers: state of the science. **Oncol Nurs Forum** 2005; 32:E98-126.

Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, Fischer P, Farr L. Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. **Support Care Cancer** 2009 19. [Epub ahead of print]

Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. **J Clin Oncol** 2000; 18:743-53.

[CDC] US Centers for Disease Control and Prevention. **Chronic fatigue syndrome**. Available from: <URL:<http://www.cdc.gov/cfs/cfsdiagnosisHCP.htm>> [2009 ago 12]

Carter BD, Edwards JF, Kronenberger WG, Michalczyk L, Marshall GS. Case control study of chronic fatigue in pediatric patients. **Pediatrics** 1995; 95:179-86.

Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. **Sleep** 1986; 9:519-24.

Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, Tzischinsky O, Seifer R. Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. **Sleep** 1998; 21:871-81.

Carskadon MA, Acebo C, Jenni OG. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. **Ann N Y Acad Sci** 2004; 1021:276-91.

Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. **Oncology (Williston Park)** 1998; 12:369-77.

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; 19:3385-91.

Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. **Cancer** 2002; 94:528-38.

Cho HJ, Costa E, Menezes PR, Chalder T, Bhugra D, Wessely S. Cross-cultural validation of the Chalder Fatigue Questionnaire in Brazilian primary care. **J Psychosom Res** 2007; 62:301-4.

Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, et al. The measurement of symptoms in children with cancer. **J Pain Symptom Manage** 2000; 19:363-77.

Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika** 1951; 16:297-335.

Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. **Oncologist** 2000; 5:353-60.

Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. **Soc Sci Med** 2002; 54:1309-21.

Davies B, Whitsett SF, Bruce A, McCarthy P. A typology of fatigue in children with cancer. **J Pediatr Oncol Nurs** 2002; 19:12-21.

de Souza L, Benedito-Silva AA, Pires ML, Poyares D, Tufik S, Calil HM. Further validation of actigraphy for sleep studies. **Sleep** 2003; 26:81-5.

Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. **J Clin Oncol** 2009; 27:2339-55.

Donovan KA, Jacobsen PB. Fatigue, depression, and insomnia: evidence for a symptom cluster in cancer. **Semin Oncol Nurs** 2007; 23:127-35.

Dreyer ZE, Blatt J, Bleyer A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG. **Principles and practice of pediatric oncology**. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.1431-61.

Engstrom CA, Strohl RA, Rose L, Lewandowski L, Stefanek ME. Sleep alterations in cancer patients. **Cancer Nurs** 1999; 22:143-8.

Fallone G, Owens JA, Deane J. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. **Sleep Med Rev** 2002; 6:287-306.

Fernandes R, Stone P, Andrews P, Morgan R, Sharma S. Comparison between fatigue, sleep disturbance, and circadian rhythm in cancer inpatients and healthy volunteers: evaluation of diagnostic criteria for cancer-related fatigue. **J Pain Symptom Manage** 2006; 32:245-54.

Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, et al. Associação Médica Brasileira. [Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version)]. **Rev Bras Psiquiatr** 2003; 25:114-22.

Gedaly-Duff V, Lee KA, Nail L, Nicholson HS, Johnson KP. Pain, sleep disturbance, and fatigue in children with leukemia and their parents: a pilot study. **Oncol Nurs Forum** 2006; 33:641-6.

Gibson F, Mulhall AB, Richardson A, Edwards JL, Ream E, Sepion BJ. A phenomenologic study of fatigue in adolescents receiving treatment for cancer. **Oncol Nurs Forum** 2005a; 32:651-60.

Gibson F, Garnett M, Richardson A, Edwards J, Sepion B. Heavy to carry: a survey of parents' and healthcare professionals' perceptions of cancer-related fatigue in children and young people. **Cancer Nurs** 2005b; 28:27-35.

Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. **Eur J Cancer Care (Engl)** 1996; 5(2 Suppl):8-23.

Glaze DG. Childhood insomnia: why Chris can't sleep. **Pediatr Clin North Am** 2004; 51:33-50,

Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res** 1996; 29:453-7.

Graham MG. **Sleep needs, patterns and difficulties of adolescents: summary of a Workshop**. Washington, D.C: National Academy Press; 2000.

Hedström M, Ljungman G, von Essen L. Perceptions of distress among adolescents recently diagnosed with cancer. **J Pediatr Hematol Oncol** 2005; 27:15-22.

Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, Mustian K, Okunieff P. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. **J Pain Symptom Manage** 2005; 30:433-42.

Higginson IJ, Armes J, Krishnasamy M. Introduction. In: Armes J, Krishnasamy M, Higginson I, editors. **Fatigue in cancer**. Oxford: Oxford University; 2004. p.1-3.

Hinds PS, Hockenberry-Eaton M, Gilger E, et al. Comparing patient, parent, and staff descriptions of fatigue in pediatric oncology patients. **Cancer Nurs** 1999; 22:277-88; quiz 288-9.

Hinds PS, Hockenberry-Eaton M. Developing a research program on fatigue in children and adolescents diagnosed with cancer. **J Pediatr Oncol Nurs** 2001; 18(2 Suppl 1):3-12.

Hinds PS, Hockenberry M, Rai SN, et al. Nocturnal awakenings, sleep environment interruptions, and fatigue in hospitalized children with cancer. **Oncol Nurs Forum** 2007a; 34:393-402.

Hinds PS, Hockenberry MJ, Gattuso JS, et al. Dexamethasone alters sleep and fatigue in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Cancer** 2007b; 110:2321-30.

Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P, et al. Three instruments to assess fatigue in children with cancer: the child, parent and staff perspectives. **J Pain Symptom Manage** 2003; 25:319-28.

Hockenberry-Eaton M, Hinds PS, Alcoser P, et al. Fatigue in children and adolescents with cancer. **J Pediatr Oncol Nurs** 1998; 15:172-82.

Hockenberry-Eaton M, Hinds PS. Fatigue in children and adolescents with cancer: evolution of a program of study. **Semin Oncol Nurs** 2000; 16:261-72; discussion 272-8.

Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. **Oncologist** 2007; 12 Suppl 1:4-10.

Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a University of Rochester Cancer Center--Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. **Cancer** 2004; 101:851-7.

Hotopf M. Definitons, epidemiology, and models of fatigue in the general population and in cancer. In: Armes J, Krishnasamy M, Higginson I, editors. **Fatigue in cancer**. Oxford: Oxford University; 2004. p.3-27.

Houaiss A, Villar MS, Mello Franco FM. **Dicionário da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Editora Objetiva; 2001. Guardiã; p.1493.

Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, et al. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance. **J Clin Oncol** 2009; 27:2405-14.

Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. **Pediatrics** 2003; 111:302-7.

Ishikawa NM, Thuler LC, Giglio AG, Baldotto CS, de Andrade CJ, Derchain SF. Validation of the Portuguese version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. **Support Care Cancer** 2009 Jul 23.

Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy: a comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. **Cancer Nurs** 1994; 17:367-78.

Ivanenko A, Crabtree VM, Gozal D. Sleep in children with psychiatric disorders. **Pediatr Clin North Am** 2004; 51:51-68.

Ivanenko A, Crabtree VM, Gozal D. Sleep and depression in children and adolescents. **Sleep Med Rev** 2005; 9:115-29.

Jacobsen P, Weitzner M. Fatigue and depression in cancer patients: conceptual and clinical issues. In: Armes J, Krishnasamy M, Higginson I, editors. **Fatigue in cancer**. Oxford: Oxford University; 2004. p.223-41.

Jager A, Sleijfer S, van der Rijt CC. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? **Eur J Cancer** 2008; 44:175-81.

Jean-Pierre P, Figueroa-Moseley CD, Kohli S, Fiscella K, Palesh OG, Morrow GR. Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. **Oncologist** 2007; 12 Suppl 1:11-21.

Kanabar DJ, Attard-Montalto S, Saha V, Kingston JE, Malpas JE, Eden OB. Quality of life in survivors of childhood cancer after megatherapy with autologous bone marrow rescue. **Pediatr Hematol Oncol** 1995; 12:29-36.

Kim SH, Son BH, Hwang SY, et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. **J Pain Symptom Manage** 2008; 35:644-55.

Kim Y, Hickok JT, Morrow G. Fatigue and depression in cancer patients undergoing chemotherapy: an emotion approach. **J Pain Symptom Manage** 2006; 32:311-21.

Knutson KL. The association between pubertal status and sleep duration and quality among a nationally representative sample of U. S. adolescents. **Am J Hum Biol** 2005; 17:418-24.

Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. **Int J Cancer** 1996; 68:759-65.

Krishnasamy M, Field D. Fatigue in lay conceptualizations of health and illness. In: Armes J, Krishnasamy M, Higginson I, editors. **Fatigue in cancer**. Oxford: Oxford University; 2004. p.123-35.

Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. **Sleep** 2005; 28:499-521.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics** 1977; 33:159-74.

Langeveld N, Ubbink M, Smets E. Dutch Late Effects Study Group. 'I don't have any energy': The experience of fatigue in young adult survivors of childhood cancer. **Eur J Oncol Nurs** 2000; 4:20-8.

Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. **Support Care Cancer** 2002; 10:579-600.

Langeveld NE, Grootenhuis MA, Voûte PA, de Haan RJ, van den Bos C. No excess fatigue in young adult survivors of childhood cancer. **Eur J Cancer** 2003; 39:204-14.

Lee K, Cho M, Miaskowski C, Dodd M. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. **Sleep Med Rev** 2004; 8:199-212.

Levy M. Cancer fatigue: a review for psychiatrists. **Gen Hosp Psychiatry** 2008; 30:233-44.

Littner M, Kushida CA, Anderson WM, et al. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. **Sleep** 2003; 26:337-41.

Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. **Am Rev Respir Dis** 1992; 146:1235-9.

Mears CJ, Taylor RR, Jordan KM, Binns HJ. Pediatric Practice Research Group. Sociodemographic and symptom correlates of fatigue in an adolescent primary care sample. **J Adolesc Health** 2004; 35:528e.21-6.

Meeske K, Katz ER, Palmer SN, Burwinkle T, Varni JW. Parent proxy-reported health-related quality of life and fatigue in pediatric patients diagnosed with brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. **Cancer** 2004; 101:2116-25.

Meeske KA, Siegel SE, Globe DR, Mack WJ, Bernstein L. Prevalence and correlates of fatigue in long-term survivors of childhood leukemia. **J Clin Oncol** 2005; 23:5501-10.

Millman RP; Working Group on Sleepiness in Adolescents/Young Adults; AAP Committee on Adolescence. Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. **Pediatrics** 2005; 115:1774-86.

Mindell JA, Meltzer LJ. Behavioural sleep disorders in children and adolescents. **Ann Acad Med Singapore** 2008; 37:722-8.

Ministério da Saúde. **Estimativa /2008 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

Moe PJ, Holen A, Glomstein A, et al [Adults treated as children for acute lymphocytic leukemia--methotrexate, late effects and quality of life] [Abstract]. **Tidsskr Nor Laegeforen**. 1999; 119:499-503.

Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, et al. 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** 2000; 6:3038-45.

Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. **Support Care Cancer** 2002; 10:389-98.

Morrow GR. Cancer-related fatigue: causes, consequences, and management. **Oncologist** 2007; 12 Suppl 1:1-3.

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; 17:645-52.

Mulrooney DA, Neglia JP, Hudson MM. Caring for adult survivors of childhood cancer. **Curr Treat Options Oncol** 2008a; 9:51-66.

Mulrooney DA, Ness KK, Neglia JP, et al. Fatigue and sleep disturbance in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study (CCSS). **Sleep** 2008b; 31:271-81.

[NCCN] Clinical Practice Guideline in Oncology. **Cancer-related fatigue**. Available from: <URL:<http://www.nccn.org>.> [2009 jun 12]

Ness KK, Gurney JG, Zeltzer LK, et al. The impact of limitations in physical, executive, and emotional function on health-related quality of life among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Arch Phys Med Rehabil** 2008; 89:128-36.

[OMS] Organização Mundial da Saúde. **Cid-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. 10 ed. São Paulo: EDUSP; 1998.

Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. **Sleep** 2004; 27:1255-73.

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood cancer survivor study. chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. **N Engl J Med** 2006; 355:1572-82.

Pasquali L. **Psicometria: teoria dos testes na psicologia e na educação**. Rio de Janeiro: Vozes; 2003. Fidedignidade dos testes; p.192-225.

Pereira JCR. **Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais**. 3 ed. São Paulo: EDUSP; 2001. Processamento e análise de variáveis qualitativas; p.77-100.

Pradella-Hallinan M, Moreira GA. Sono normal e distúrbios de sono da criança e do adolescente. In: Tufik S, editor. **Medicina e biologia do sono**. Barueri: Manole; 2008. p.147-60.

Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. **Lancet** 2006; 367:346-55.

Rechtschaffen A, Kales A. **A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects**. Los Angeles: UCLA/Brain Research Institute/Brain Information Service; 1968.

Reich M. Depression and cancer: recent data on clinical issues, research challenges and treatment approaches. **Curr Opin Oncol** 2008; 20:353-9.

Reuter K, Raugust S, Bengel J, Härter M. Depressive symptom patterns and their consequences for diagnosis of affective disorders in cancer patients. **Support Care Cancer** 2004; 12:864-70.

Richardson RC, Nelson MB, Meeske K. Young adult survivors of childhood cancer: attending to emerging medical and psychosocial needs. **J Pediatr Oncol Nurs** 1999; 16:136-44.

Richardson A. A critical appraisal of the factors associated with fatigue. In: Armes J, Krishnasamy M, Higginson I, editors. **Fatigue in cancer**. Oxford: Oxford University; 2004. p.29-50.

Rigon Júnior HJ. **Avaliação dos efeitos colaterais tardios em sobreviventes de câncer na infância**. São Paulo, 2002. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Temporal interrelationships among fatigue, circadian rhythm and depression in breast cancer patients undergoing chemotherapy treatment. **Support Care Cancer** 2002; 10:329-36.

Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. **Oncologist** 2007; 12 Suppl 1:22-34.

Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. **Sleep Med Rev** 2002; 6:113-24.

Sanford SD, Okuma JO, Pan J, et al Gender differences in sleep, fatigue, and daytime activity in a pediatric oncology sample receiving dexamethasone. **J Pediatr Psychol** 2008; 33:298-306.

Sateia MJ, Lang BJ. Sleep and cancer: recent developments. **Curr Oncol Rep** 2008; 10:309-18.

Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. **J Clin Oncol** 2001; 19:895-908.

Scarpelli AC, Paiva SM, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Varni JW, Allison PJ. Measurement properties of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) cancer module scale. **Health Qual Life Outcomes** 2008; 6:7.

Servaes P, van der Werf S, Prins J, Verhagen S, Bleijenberg G. Fatigue in disease-free cancer patients compared with fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. **Support Care Cancer** 2001; 9:11-7.

Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. **Eur J Cancer** 2002; 38:27-43.

Smith MS, Mitchell J, Corey L, et al. Chronic fatigue in adolescents. **Pediatrics** 1991; 88:195-202.

Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. **Sleep Med Rev** 2004; 8:119-32.

Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. **Cancer** 2003; 98:1786-801.

Steer RA, Beck AT, Riskind JH, and Brown G. Differentiation of generalized anxiety and depression disorders by the Beck Depression Inventory. **J Clin Psychol** 1986; 42:475-8.

Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. cancer fatigue forum. **Ann Oncol** 2000a; 11:971-5.

Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. 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** 2000b; 11:561-7.

Stone P, Ream E, Richardson A, et al. A. Cancer-related fatigue--a difference of opinion? Results of a multicentre survey of healthcare professionals, patients and caregivers. **Eur J Cancer Care (Engl)** 2003; 12:20-7.

Tebbi CK, Bromberg C, Mallon JC. Self-reported depression in adolescent cancer patients. **Am J Pediatr Hematol Oncol** 1988; 10:185-90.

Theobald DE. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. **Clin Cornerstone**. 2004; 6 Suppl 1D:S15-21.

Tsai SY, Labyak SE, Richardson LP, et al. Actigraphic sleep and daytime naps in adolescent girls with chronic musculoskeletal pain. **J Pediatr Psychol** 2008; 33:307-11.

Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. **Cancer** 2002; 94:2090-106.

Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? **Support Care Cancer** 1998; 6:101-8.

von Essen L, Enskär K, Kreuger A, Larsson B, Sjödén PO. Self-esteem, depression and anxiety among Swedish children and adolescents on and off cancer treatment. **Acta Paediatr** 2000; 89:229-36.

Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR, et al. Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 2002; 20:1319-28.

Wang XS. Pathophysiology of cancer-related fatigue. **Clin J Oncol Nurs** 2008; 12(5 Suppl):11-20.

Whitsett SF, Gudmundsdottir M, Davies B, McCarthy P, Friedman D. Chemotherapy-related fatigue in childhood cancer: correlates, consequences, and coping strategies. **J Pediatr Oncol Nurs** 2008; 25:86-96.

Winningham ML. The puzzle of fatigue: how do you nail pudding to the wall? In: Winningham ML, Barton-Burke M, editors. **Fatigue in cancer: a multidimensional approach**. Boston: Jones and Bartlett Pu.; 2000. p.3-29.

Wu HS e McSweeney M. The assessment and measurement of fatigue in people with cancer. In: Armes J, Krishnasamy M, Higginson I, editors. **Fatigue in cancer**. Oxford: Oxford University; 2004. p.193-221.

Zeltzer LK, Chen E, Weiss R, et al Comparison of psychologic outcome in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia versus sibling controls: a cooperative Children's Cancer Group and National Institutes of Health study. **J Clin Oncol** 1997; 15:547-56.

## **Anexo 1 - Consentimento Pós Informado**

### **INFORMAÇÕES DOS PESQUISADORES AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL**

O sintoma fadiga possui aspecto subjetivo, está relacionado com diminuição de energia, perda de ânimo para realização de atividades habituais, alterações do ritmo do sono, e outros. Sua principal característica é não melhorar com o repouso. Pode ocorrer durante o tratamento ou após o mesmo, podendo persistir por anos. Muitas vezes é pouco diagnosticado por falta de conhecimento do paciente e da própria equipe de saúde. Existem alguns fatores que se relacionam com a presença deste sintoma, sendo os mais importantes os distúrbios do sono e os sintomas depressivos. Muitos estudos têm sido realizados em adultos em várias fases da doença e com diferentes diagnósticos. Porém em crianças e em pacientes tratados de câncer na infância muito ainda se precisa conhecer.

O objetivo deste estudo é conhecer um pouco mais sobre este sintoma abordando seu aspecto multidimensional, suas características clínicas, e os fatores com os quais se relaciona. Através de um melhor conhecimento deste sintoma os pacientes podem ser orientados e terapêuticas mais adequadas podem ser implementadas com melhora na qualidade de vida.

Serão aplicados questionários sobre fadiga, sintomas depressivos, e distúrbios do sono. Os distúrbios do sono serão avaliados por um método chamado actigrafia, através do qual o ciclo sono - vigília pode ser medido com o uso de um aparelho portátil. Após este exame será realizada a polissonografia.

Os dados coletados neste trabalho serão confidenciais assim como as informações obtidas durante o preenchimento destes questionários.

Os pacientes não terão qualquer custo ao participar deste estudo. Serão ressarcidos com o valor do transporte e com alimentação.

A recusa em participar deste estudo não acarretará nenhum prejuízo no tratamento e assistência médica do paciente.

Os pesquisadores responsáveis Dra. Roberta Zeppini Menezes da Silva e Profa. Dra. Beatriz de Camargo podem ser encontrados no telefone 2189-1026 para esclarecimentos adicionais que se façam necessários. Se esses não fornecerem as informações / esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer – SP, pelo Telefone 2189-5020.

### **CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO**

Eu, \_\_\_\_\_ abaixo assinado, declaro que após ter sido convenientemente esclarecido dos benefícios deste estudo clínico, consinto em participar na qualidade de paciente e/ou familiar responsável pelo menor.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_\_\_.

**Anexo 2** - Autorização para uso do instrumento de avaliação sintoma fadiga

RE: 4733\_PedsQL

De: **Sylvie Cashmere** (scashmere@mapi.fr)

 Você pode não conhecer este remetente. [Marcar como confiável](#) | [Marcar como lixo](#)

Enviada: quinta-feira, 19 de outubro de 2006 12:05:00

Para: dondazeppini@hotmail.com

 3 anexos | [Baixar todos os anexos](#) (1226,4 KB)

[PedsQL\(TM\)...pdf](#) (1093,9 KB), [PedsQL-Fa...doc](#) (66,5 KB), [PedsQL-Fa...doc](#) (66,0 KB)

Dear Roberta,

Thank you for returning the completed and signed User Agreement of the PedsQL.

Please find enclosed for free:

- the scoring manual,
- the standard Multidimensional Fatigue Scale (Adolescent child- and parent-reports) in Portuguese for Brazil.

We do not have a Brazilian Portuguese translation of the acute version.

However, please note that the only difference between the standard and acute versions is the time reference. In the standard version, the time reference is "in the past month" and in the acute version, the time reference is "past 7 days". We grant you permission to perform these changes yourself.

If this has not been done yet, please note that the original copy of the User Agreement needs to be sent by regular mail.

If you have any further questions, please do not hesitate to contact me.

Kind regards,  
Sylvie.

\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
Sylvie CASHMERE  
Information Unit Assistant

Mapi Research Trust  
27, rue de la Villette  
69003 Lyon FRANCE  
Phone: +33 (0)4 72 13 65 75  
Fax: +33 (0) 472 13 66 68  
e-mail: scashmere@mapi.fr <mailto:scashmere@mapi.fr>  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*

Please visit our websites :  
www.mapi-institute.com <<http://www.mapi-institute.com>>  
www.proqolid.org <<http://www.proqolid.org>> , the Patient Reported  
Outcome  
and Quality of Life Instruments Database

\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*

Legal notice

Unless expressly stated otherwise, this message is confidential and may contain privileged information. It is intended for the addressee(s) or the person responsible for the delivery of the message to such a person(s) only. If you are not an addressee, do not disclose or copy the contents of this e-mail or take (or not take) any action in reliance on it. If you are not an addressee, please inform the sender immediately.

Copyright in this e-mail and any document created by us will be and remain vested in us and will not be transferred to you. We assert the right to be identified as the author of and to object to any misuses of the contents of this e-mail or such documents.

-----Message d'origine-----  
De : Vanessa Martel [mailto:vmartel@mapi.fr]  
Envoyé : mer. 18 octobre 2006 14:47  
À : dondazeppini@hotmail.com  
Cc : Sylvie Cashmere (E-mail)  
Objet : 4733\_PedsQL

Dear Roberta,  
Thank you very much for your message.  
The Information Resources Centre team will get back to you as soon as possible.

Kind regards,  
Vanessa Martel

\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*

Vanessa Martel  
Bilingual Secretary  
Mapi Research Trust  
27, rue de la Villette  
69003 Lyon FRANCE  
Phone: +33 (0)4 72 13 65 75  
Fax: +33 (0)4 72 13 66 82  
E-mail: vmartel@mapi.fr

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

Please visit our websites :

[www.mapi-institute.com](http://www.mapi-institute.com)

[www.proqolid.org](http://www.proqolid.org), the Patient Reported Outcome and Quality of Life  
Instruments Database

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

Legal notice

Unless expressly stated otherwise, this message is confidential and  
may

contain privileged information. It is intended for the addressee(s)  
or the

person responsible for the delivery of the message to such a  
person(s) only.

If you are not an addressee, do not disclose or copy the contents of  
this

e-mail or take (or not take) any action in reliance on it. If you  
are not an

addressee, please inform the sender immediately.

Copyright in this e-mail

and any document created by us will be and remain vested in us and  
will not

be transferred to you. We assert the right to be identified as the  
author of

and to object to any misuses of the contents of this e-mail or such  
documents.



DOSE:

CIRURGIA: sim ( )                      não ( )

TIPO:

---

DOENÇAS ATUAIS EM TRATAMENTO: (por exemplo: hipotireoidismo, ICC, doenças psiquiátricas, anemia, outras).

---

---

---

Medicações em uso:

---

---

---

---

TM

## **Anexo 4 - PedsQL Escala Multidimensional do Cansaço**

Standard Version – Portuguese for Brazil

**RELATO DO / DA ADOLESCENTE (13 a 18 anos de idade)**

### **INSTRUÇÕES**

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais  **você**  pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se  **você tem tido dificuldade**  com alguma dessas coisas durante o  **ÚLTIMO MÊS** , fazendo um “X” no número:

- 0** se você  **nunca**  tem dificuldade com isso
- 1** se você  **quase nunca**  tem dificuldade com isso
- 2** se você  **algumas vezes**  tem dificuldade com isso
- 3** se você  **muitas vezes**  tem dificuldade com isso
- 4** se você  **quase sempre**  tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com alguma das coisas abaixo?

<b>Cansaço em Geral (DIFICULDADE PARA...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Eu me sinto cansado/a.	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto fisicamente fraco/a.	0	1	2	3	4
3. Eu me sinto cansado/a demais para fazer o que gosto de fazer.	0	1	2	3	4
4. Eu me sinto cansado/a demais para ficar com meus amigos.	0	1	2	3	4
5. Eu tenho dificuldade para terminar o que comecei a fazer.	0	1	2	3	4
6. Eu tenho dificuldade para começar a fazer alguma coisa.	0	1	2	3	4
<b>cansaço com relação ao sono / descanso (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Eu durmo muito.	0	1	2	3	4
2. Eu tenho dificuldade para dormir a noite toda.	0	1	2	3	4
3. Eu me sinto cansado/a quando acordo pela manhã.	0	1	2	3	4
4. Eu descanso muito.	0	1	2	3	4
5. Eu tiro sonecas várias vezes por dia.	0	1	2	3	4
6. Eu passo muito tempo na cama.	0	1	2	3	4
<b>cansaço mental (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Eu tenho dificuldade para prestar atenção nas coisas.	0	1	2	3	4
2. Eu tenho dificuldade para me lembrar do que as pessoas me contam.	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para me lembrar o que acabei de ouvir.	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para pensar com rapidez.	0	1	2	3	4
5. Eu tenho dificuldade para me lembrar daquilo que estava pensando agora mesmo.	0	1	2	3	4
6. Eu tenho dificuldade para me lembrar de mais de uma coisa de cada vez.	0	1	2	3	4

## Anexo 5 - PedsQL™ Escala Multidimensional do Cansaço

### Standard Version – Portuguese for Brazil

#### RELATO DOS PAIS SOBRE O FILHO / A FILHA (13 a 18 anos de idade)

##### INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho / a sua filha** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **o seu filho / a sua filha tem tido dificuldade** com alguma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um “X” no número:

- 0** se ele / ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se ele / ela **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se ele / ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se ele / ela **freqüentemente** tem dificuldade com
- 4** se ele / ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, o seu filho / a sua filha tem tido **dificuldade** com alguma das coisas abaixo?

<b>Cansaço em Geral (DIFICULDADE PARA...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Sentir-se cansado/a	0	1	2	3	4
2. Sentir-se fisicamente fraco/a	0	1	2	3	4
3. Sentir-se cansado/a demais para fazer o que ele/ela gosta de fazer	0	1	2	3	4
4. Sentir-se cansado/a demais para ficar com seus amigos	0	1	2	3	4
5. Ter dificuldade para terminar o que ele/ela começou a fazer	0	1	2	3	4
6. Ter dificuldade para começar a fazer alguma coisa	0	1	2	3	4
<b>Cansaço com Relação ao Sono / Descanso (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Dormir muito	0	1	2	3	4
2. Ter dificuldade para dormir a noite toda	0	1	2	3	4
3. Sentir-se cansado/a quando acorda pela manhã	0	1	2	3	4
4. Descansar muito	0	1	2	3	4
5. Tirar sonecas várias vezes por dia	0	1	2	3	4
6. Passar muito tempo na cama	0	1	2	3	4
<b>Cansaço mental (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Ter dificuldade para prestar atenção nas coisas	0	1	2	3	4
2. Ter dificuldade para se lembrar do que as pessoas lhe contam	0	1	2	3	4
3. Ter dificuldade para se lembrar o que acabou de ouvir	0	1	2	3	4
4. Ter dificuldade para pensar com rapidez	0	1	2	3	4
5. Ter dificuldade para se lembrar daquilo que ele/ela estava pensando agora mesmo	0	1	2	3	4
6. Ter dificuldade para se lembrar de mais de uma coisa de cada vez	0	1	2	3	4

## **Anexo 6** - Inventário de depressão de Beck (BDI)

Selecione uma alternativa que melhor descreve como você se sentiu na semana que passou, incluindo o dia de hoje.

1.     0. Não me sinto triste
  1. Sinto-me triste
  2. Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso
  3. Estou tão triste ou infeliz que não posso agüentar
  
2.     0. Não estou particularmente desencorajado (a) quanto ao futuro
  1. Sinto-me desencorajado (a) quanto ao futuro
  2. Sinto que não tenho nada por espera
  3. Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar
  
3.     0. Não me sinto fracassado (a)
  1. Sinto que falhei mais que o indivíduo médio
  2. Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos
  3. Sinto que sou um fracasso completo
  
4.     0. Obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer
  1. Não gosto das coisas da maneira que costumava gostar
  2. Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma
  3. Estou insatisfeito (a) ou entediado (a) com tudo
  
5.     0. Não me sinto particularmente culpado (a)
  1. Sinto-me culpado (a) boa parte do tempo
  2. Sinto-me muito culpado (a) a maior parte do tempo
  3. Sinto-me culpado (a) o tempo todo

6.
  0. Não sinto que esteja sendo punido (a)
  1. Sinto que posso ser punido(a)
  2. Espero ser punido(a)
  3. Sinto que estou sendo punido (a)
  
7.
  0. Não me sinto desapontado (a) comigo mesmo (a)
  1. Sinto-me desapontado (a) comigo mesmo (a)
  2. Sinto-me aborrecido (a) comigo mesmo (a)
  3. Eu me odeio
  
8.
  0. Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa
  1. Critico-me por minhas fraquezas ou erros
  2. Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
  3. Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem
  
9.
  0. Não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar
  1. Tenho pensamentos sobre me matar, mas não os levaria adiante
  2. Gostaria de me matar
  3. Eu me mataria se tivesse uma oportunidade
  
10.
  0. Não costumo chorar mais que o habitual
  1. Choro mais agora do que costumava fazer
  2. Atualmente choro o tempo todo
  3. Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira
  
11.
  0. Não me irrita mais agora que em qualquer época
  1. Fico molestado (a) ou irritado (a) mais facilmente do que costumava
  2. Atualmente sinto-me irritado (a) o tempo todo
  3. Absolutamente não me irrita com as coisas que costumava irritar-me
  
12.
  0. Não perdi o interesse nas outras pessoas
  1. Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas
  2. Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas
  3. Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas
  
13.
  0. Tomo decisões mais ou menos tão bem quanto em qualquer época
  1. Adio minhas decisões mais do que costumava

2. Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes
  3. Não consigo mais tomar decisão alguma
14. 0. Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
1. Preocupo-me por estar parecendo velho (a) ou sem atrativos
  2. Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
  3. Considero-me feio (a)
15. 0. Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes
1. Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
  2. Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa
  3. Não consigo fazer nenhum trabalho
16. 0. Durmo tão bem quanto de hábito
1. Não durmo tão bem quanto costumava
  2. Acordo 1 ou 2 horas mais cedo que de hábito e tenho dificuldades para voltar a dormir
  3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir
17. 0. Não fico mais cansado (a) que de hábito
1. Fico cansado (a) com, mais facilidade do que costumava
  2. Sinto-me cansado (a) ao fazer qualquer coisa
  3. Estou cansado (a) demais para fazer qualquer coisa
18. 0. Meu apetite não está pior do que de hábito
1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser
  2. Meu apetite está muito pior agora
  3. Não tenho mais nenhum apetite
19. 0. Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente
1. Perdi mais de 2,5 Kg
  2. Perdi mais de 5 Kg
  3. Perdi mais de 7,5 Kg

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: Sim \_\_\_\_\_  
Não \_\_\_\_\_

20. 0. Não me preocupo mais que de hábito com minha saúde
1. Preocupo-me com problemas físicos, com dores e aflições, ou perturbações no estômago, ou prisão de ventre

1. Estou muito preocupado (a) com problemas e é difícil pensar em muito mais que isso
  2. Estou tão preocupado (a) com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
21. 0. Não tenho observado qualquer mudança recente no meu interesse sexual
1. Estou menos interessado (a) em sexo do que costumava
  2. Estou bem menos interessado (a) em sexo atualmente
  3. Perdi completamente o interesse no sexo

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)