



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - UFC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM- PPGE_{nf}
MESTRADO EM ENFERMAGEM NA PROMOÇÃO DA SAÚDE

FLAVIANE FABRICIO DINIZ

ETIOLOGIA E RISCO DA FADIGA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS
HEPÁTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FORTALEZA

2024

FLAVIANE FABRICIO DINIZ

ETIOLOGIA E RISCO DA FADIGA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS
HEPÁTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao programa de
Promoção da Saúde do Programa de Pós-
graduação em Enfermagem da
Universidade Federal do Ceará.

Orientador: Prof. Dr.^a Viviane Martins da
Silva.

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D611e Diniz, Flaviane Fabricio.
 Etiologia e risco da fadiga em pacientes transplantados hepáticos : uma revisão sistemática / Flaviane Fabricio Diniz. – 2024.
 66 f.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Fortaleza, 2024.
 Orientação: Profª. Dra. Viviane Martins da Silva.
1. Diagnóstico de enfermagem. 2. Fadiga. 3. Fatores de risco. 4. Causalidade. 5. Transplantados hepáticos. I. Título.
- CDD 610.73
-

RESUMO

O transplante hepático é a última modalidade de tratamento para doenças hepáticas agudas e crônicas e que, atualmente, contribui para um alto índice de sobrevivência, principalmente devido à modernização das técnicas cirúrgicas e constante inovação dos imunossupressores. Desse modo, a qualidade de vida torna-se o alvo do cuidado profissional, principalmente o alívio de sintomas como a fadiga que representa um fenômeno em saúde presente na maioria dos transplantados hepáticos, principalmente nos primeiros meses pós-transplante e, em muitos casos, não apresentando melhora com o passar do tempo. O tratamento da fadiga depende da identificação dos fatores que causam esta condição clínica em qualquer período pós-transplante. Nesse contexto, tem-se como objetivo resumir sistematicamente as evidências disponíveis sobre a etiologia e o risco de fadiga em pacientes transplantados hepáticos. Foi realizada uma revisão sistemática de etiologia e risco utilizando o mnemônico PEO (*Population, Exposition and Outcome*) sob orientações do capítulo 7 do manual do JBI, que aborda sobre revisões de etiologia e risco. Foram incluídos 5.964 estudos desenvolvidos com adultos, submetidos a transplante hepático e que se encontrassem em qualquer fase do período pós-operatório, sendo eles assistidos em regime ambulatorial, hospitalar ou no próprio domicílio. Após leitura e aplicação dos critérios, foram incluídos 33 para leitura na íntegra. Ao final das análises, foram incluídos 6 estudos do tipo transversal. Não houve limite de tempo ou idioma. Foram excluídos estudos que apresentassem população com complicações pós-transplantes e/ou doenças terminais. Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos artigos, a extração dos dados e a análise do risco de viés. Foram utilizados checklists padronizados da JBI para avaliar o risco de viés e a qualidade metodológica de acordo com os desenhos dos estudos incluídos. A literatura foi divergente em relação aos fatores, porém verificou-se que ansiedade, depressão, qualidade do sono e sexo foram ligadas a incidência e/ou intensidade da fadiga. Todos os estudos mostraram que a fadiga está presente após o transplante hepático, muitas vezes não diminuindo com o passar do tempo, necessitando de intervenções mais eficazes e direcionadas dos profissionais de saúde. O protocolo deste estudo foi aprovado pela *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com número de registro CRD42023473186.

Palavras-chave: Diagnóstico de enfermagem; **Fadiga**; Fatores de risco; Causalidade, Transplantados hepáticos.

ABSTRACT

Liver transplantation is the latest treatment modality for acute and chronic liver diseases and currently contributes to a high survival rate, mainly due to the modernization of surgical techniques and constant innovation of immunosuppressants. In this way, quality of life becomes the target of professional care, mainly the relief of symptoms such as fatigue, which represents a health phenomenon present in the majority of liver transplant recipients, especially in the first months after transplantation and, in many cases, not showing improvement over time. Treatment of fatigue depends on identifying the factors that cause this clinical condition in any post-transplant period. In this context, we aim to systematically summarize the available evidence on the etiology and risk of fatigue in liver transplant patients. A systematic review of etiology and risk was carried out using the mnemonic PEO (Population, Exposure and Outcome) under the guidance of chapter 7 of the JBI manual, which addresses reviews of etiology and risk. 5,964 studies carried out with adults who underwent liver transplantation and who were at any stage of the post-operative period were included, whether they were cared for in an outpatient, hospital or at home setting. After reading and applying the criteria, 33 were included for full reading. At the end of the analyses, 6 cross-sectional studies were included. There was no time or language limit. Studies that presented a population with post-transplant complications and/or terminal illnesses were excluded. Two independent evaluators carried out article selection, data extraction and risk of bias analysis. Standardized JBI checklists were used to assess the risk of bias and methodological quality according to the designs of the included studies. The literature was divergent regarding the factors, but it was found that anxiety, depression, sleep quality and sex were linked to the incidence and/or intensity of fatigue. All studies have shown that fatigue is present after liver transplantation, often not decreasing over time, requiring more effective and targeted interventions from healthcare professionals. The protocol for this study was approved by the Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) with registration number CRD42023473186.

Keywords: Nursing diagnosis; **Fatigue;** Risk factors; Causality, Liver transplants.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	OBJETIVOS.....	10
2.1	Objetivo geral.....	10
2.2	Objetivos específicos.....	10
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
3.1	Transplante hepático.....	11
3.2	Fadiga.....	12
4	METODOLOGIA.....	15
4.1	Desenho do estudo.....	15
4.2	Questão norteadora.....	15
4.3	Protocolo de revisão.....	15
4.4	Estratégia de busca.....	16
4.5	População e amostra.....	24
4.5.1	<i>Crítérios de inclusão.....</i>	<i>24</i>
4.5.2	<i>Crítérios de exclusão.....</i>	<i>24</i>
4.6	Avaliação da qualidade metodológica.....	25
4.7	Obtenção de dados.....	26
4.8	Síntese.....	27
4.9	Aspectos éticos.....	27
5	RESULTADOS.....	28
5.1	Questionários utilizados para obtenção de dados.....	29
5.1.1	<i>Instrumentos relacionados à fadiga.....</i>	<i>30</i>
5.1.2	<i>Outros questionários utilizados.....</i>	<i>31</i>
5.2	Participantes e características metodológicas dos estudos selecionados.....	32
5.3	Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés.....	33
5.4	Fatores etiológicos e de risco relacionados à fadiga em transplantados hepáticos.....	34
5.4.1	<i>Idade.....</i>	<i>35</i>
5.4.2	<i>Gênero.....</i>	<i>36</i>
5.4.3	<i>IMC.....</i>	<i>36</i>
5.4.4	<i>Qualidade do sono.....</i>	<i>36</i>
5.4.5	<i>Ansiedade e depressão.....</i>	<i>37</i>

5.4.6	<i>Fadiga e etiologia para o transplante.....</i>	37
5.4.7	<i>Fadiga e tempo pós-transplante.....</i>	38
5.4.8	<i>Suporte social.....</i>	38
5.4.9	<i>Achados relacionados a atividades físicas e trabalhistas.....</i>	38
5.5	Aspectos relacionados à fadiga.....	39
5.5.1	<i>Incidência e classificação da fadiga.....</i>	39
5.5.2	<i>Fadiga e qualidade de vida.....</i>	40
6	DISCUSSÃO.....	41
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
	APÊNDICE I – INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO E COLETA DE DADOS.....	57
	ANEXO I – PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS.....	58
	ANEXO II – JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS-SECTIONAL STUDIES.....	63
	ANEXO III – CHECK-LIST PRISMA.....	64

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático é a última modalidade de tratamento para portadores de doenças hepáticas agudas ou crônicas irreversíveis e progressivas. Entre as indicações, pode-se elencar o carcinoma hepatocelular, cirrose alcoólica e criptogênica, distúrbios metabólicos e congênitos (principalmente em crianças), insuficiência hepática fulminante, distúrbios colestáticos (ex: colangite esclerosante primária) e não colestáticos (ex: hepatite autoimune e hepatites crônicas pelo vírus da hepatite C (MSD, 2021).

O Brasil é o segundo maior sistema transplantador do mundo, estando atrás apenas dos Estados Unidos, cuja assistência hospitalar é essencialmente privada. Em 2021, foi o quarto país que mais realizou transplante com doador falecido (Brasil, 2022). São Paulo destacou-se como o estado que mais realizou transplantes de fígado de janeiro a setembro de 2023 com doadores vivos e falecidos, perfazendo um total de 96 e 419 transplantes, respectivamente. Em segundo lugar, destacou-se Paraná com 225 transplantes, sendo 5 de doadores vivos e 220 de doadores falecidos (ABTO, 2023).

Atualmente, o Ceará é o quarto estado do país que mais realiza transplantes de fígado, finalizando setembro de 2023 com 157 procedimentos realizados (ABTO, 2023). No estado, há 62 hospitais notificantes e, na capital Fortaleza, 5 hospitais são autorizados pelo Ministério da Saúde a realizarem transplante hepático. São eles: Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Hospital São Carlos, Hospital São Camilo Cura D'ars e Hospital Regional da Unimed (Ceará, 2023).

Com o avanço das técnicas cirúrgicas, inovação nos imunossupressores e cuidados mais eficazes durante o processo, a sobrevida pós-transplante hepática melhorou significativamente, sendo as taxas de sobrevida iniciais de 1, 3 e 5 anos em 2017, perfazendo um total de 91%, 83% e 75%, respectivamente, dos casos nos Estados Unidos (Cao *et al.*, 2020). No Reino Unido, estudos recentes mostraram que a sobrevida atual para o primeiro transplante de adultos é de 1 e 5 anos, sendo 94% e 83% dos pacientes, respectivamente. Para os submetidos a um transplante de urgência, as taxas são de 1 e 5 anos, com uma porcentagem de 88% e 82% (Neuberguer, 2020).

O período pós-transplante hepático é essencial para o bom prognóstico do transplante e o retorno gradual às atividades de vida diária antes não realizadas. A equipe multiprofissional atua em várias dimensões da saúde, do bem-estar e do tratamento do paciente, principalmente em relação aos imunossupressores e sua melhor utilização, a fim de diminuir os efeitos negativos da terapia. Apesar do transplante hepático oferecer ao

paciente uma nova possibilidade de sobrevivência, verifica-se ainda a existência de complicações que não facilitam o retorno a algumas atividades exercidas antes do adoecimento do paciente e, conseqüentemente, piora da qualidade de vida (Åberg, 2020).

A fadiga constitui-se um dos problemas mais comuns dos pacientes transplantados hepáticos. Em um estudo asiático realizado em 2018 com 256 transplantados hepáticos, identificou-se a fadiga como o sintoma mais prevalente na amostra (42,3%), seguido de dificuldade em acordar (38,9%) (Chen; Zhang; Yu, 2021); em relação ao tempo, mostrou-se que a fadiga está mais presente entre o 1º e o 6º mês após o transplante e que não há melhora com o passar do tempo, visto que há evidência da ocorrência de fadiga mesmo após 15 anos pós-transplante (Berg-Emons *et al.*, 2006).

Entre os tipos de fadiga presentes, a física é a mais comum, manifestando-se por meio de atividades cotidianas diminuídas e afetando cerca de 60% dos transplantados hepáticos, com sua gravidade associada à piora da qualidade do sono, ansiedade e depressão (Åberg, 2020). Estudo realizado na Filadélfia com transplantados hepáticos mostra que de 68 pessoas que trabalhavam em tempo integral antes do transplante, apenas 26 retornaram ao trabalho. Dessa porcentagem, apenas 20,4% exerciam atividades que necessitavam de esforço físico. Ao serem questionados sobre o motivo de não retornarem para as atividades laborais ou diminuição do tempo de trabalho, a maioria dos participantes da amostra afirmou incapacidade de recuperar a força e aumento da fadiga (Cao *et al.*, 2020).

Kang *et al.* (2018) avaliaram o retorno ao trabalho e a integração social, observando que dos participantes que estavam desempregados, 68% não eram ativos na busca de emprego devido apontar a saúde como principal motivo, mais especificamente a fadiga e a fraqueza. Ainda, Henz, Fin e Tigge mann (2021), ao realizarem um recorte de gênero em relação a aptidão física em mulheres com fadiga, afirmam que mulheres com queixas mais graves de fadiga apresentaram maiores déficits na aptidão cardiorrespiratória.

Estudo desenvolvido na Holanda com 180 transplantados renais em acompanhamento ambulatorial afirmou que 39% de sua amostra mostrou-se gravemente fatigada, apresentando alterações nos domínios atividade e lazer, comportamento de alerta, deambulação, interação social, mobilidade, trabalho doméstico e sono e descanso (Goendendorp *et al.*, 2013). Em estudo realizado por Zhang *et al.* (2023), com 192 transplantados renais, os autores afirmam que a fadiga foi um fator indireto nessa

população para a alteração da qualidade do sono (0,10 com intervalo de confiança de 95%, 0,154–0,419).

Sandwijk (2019), ao realizar uma comparação entre transplantados renais e outras populações, verificou que os transplantados renais estavam mais fatigados que os pacientes hematológicos em remissão, sendo a fadiga associada à depressão e à ansiedade, levando à diminuição das atividades rotineiras e de lazer e promovendo uma pior qualidade de vida ($p=0,001$).

A inatividade que a Fadiga proporciona pode levar a atrofia muscular, perda da função cardiovascular e ainda problemas psicossociais, criando-se então um efeito cíclico entre causa e efeito. Entretanto, esse fenômeno pode facilmente passar despercebido (Puetz; Herring, 2012). A fadiga ainda pode gerar outros problemas de saúde, como o aumento de alterações emocionais de impacto negativos e a redução da qualidade de vida com possível redução da taxa de sobrevivência. Ainda, pode gerar a diminuição da função social nessa população (Kang *et al.*, 2018).

Até o momento, não se tem um tratamento farmacológico que auxilie na melhora dos sintomas de fadiga (Zhang *et al.*, 2022). Entre os métodos não farmacológicos, a atividade física e os tratamentos psicológicos continuam a ser os principais métodos para aliviar a fadiga em transplantados (Berg-Emons *et al.*, 2006). Por conseguinte, o aumento de atividades de qualquer magnitude, a redução de emoções negativas e o apoio psicológico e social são a chave para aliviar os sintomas da fadiga.

Nesse contexto, o profissional enfermeiro está inserido em todas as etapas do processo de transplante, agindo como elo entre a família e a equipe multidisciplinar (Marandola *et al.*, 2011). Ele é o profissional que fica mais próximo do paciente em todos os momentos e mais facilmente percebe as mudanças ou dificuldades que o transplantado possa enfrentar, atuando como protagonista para a manutenção e a garantia dos cuidados em todas as etapas do Processo de Enfermagem (PE), através de cuidados individualizados e focados na real necessidade do paciente (Riegel *et al.*, 2021).

O Processo de Enfermagem é definido como um instrumento metodológico utilizado para auxílio na organização do trabalho do profissional enfermeiro, contribuindo para o desenvolvimento e a implementação de uma melhor assistência e atendendo com qualidade as demandas assistenciais (Machado *et al.*, 2022). Este deve ser realizado de modo deliberativo e sistemático dentro de toda unidade em que ocorra o cuidado de enfermagem. Atualmente, é composto por cinco fases: avaliação de enfermagem,

diagnósticos de enfermagem, planejamento, implementação e evolução de enfermagem (COFEN, 2024).

Além da resolução COFEN n°. 736/2024, outras normativas têm contribuído para guiar as ações de enfermagem frente ao processo de transplante. A resolução COFEN n°. 710/2022 dispõe sobre a atuação da equipe de enfermagem no processo de doação, captação e transplante de órgãos, tecidos e células, respeitadas as competências do seu grau de habilitação. Nesta normativa, é privativo do profissional enfermeiro planejar, coordenar, executar, supervisionar e avaliar as ações do técnico de enfermagem, prestadas ao doador vivo ou falecido, seus familiares e ao receptor, bem como ao material biológico para fins de transplante. Nesse contexto, o enfermeiro inserido na prática em transplantes (pré, intra e pós) deve identificar corretamente as características clínicas que influenciam sua situação em saúde e intervir sobre elas (COFEN, 2022).

Diante do exposto, estudos que verifiquem a etiologia e o risco no desenvolvimento de situações em saúde como a fadiga são importantes para auxiliar no aprimoramento diagnóstico e consequentemente na prática assistencial, a fim de torná-la efetiva e de qualidade, principalmente em populações específicas. Ademais, estudos dessa magnitude contribuem para o estabelecimento da promoção da saúde, visto que melhoram o entendimento do processo saúde-doença e possibilitam ao profissional enfermeiro conhecimento global sobre a situação de saúde do paciente, favorecendo a criação de um plano de cuidados direcionado, evitando a ocorrência de malefícios e proporcionando uma melhor qualidade de vida (Ferreira *et al.*, 2016).

Nesse contexto, formulou-se a seguinte pergunta de partida: Quais fatores etiológicos e de risco presentes nos transplantados hepáticos podem influenciar no aparecimento da Fadiga?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Resumir sistematicamente as evidências disponíveis sobre a etiologia e o risco de fadiga em pacientes transplantados hepáticos.

2.2 Objetivos Específicos

Identificar os fatores etiológicos e de risco da fadiga associada aos transplantados hepáticos;

Verificar as medidas de magnitude de efeito dos fatores etiológicos e de risco da fadiga nos transplantados hepáticos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Transplante hepático

O transplante hepático é o tipo de tratamento final utilizado para diversas doenças hepáticas terminais e caracteriza-se pelo procedimento cirúrgico que remove o órgão doente e o substitui por outro órgão potencialmente saudável. É um dos tipos de transplante com mais baixa taxa de rejeição e altas taxas de sobrevida em todo o mundo (Adrião *et al.*, 2021).

O primeiro transplante hepático do mundo foi realizado em 1º de março de 1963 por Starzl e colaboradores. O paciente foi uma criança de 3 anos com atresia biliar, porém faleceu no intraoperatório por distúrbio da coagulação e hemorragia persistente. O primeiro regime de imunossupressão utilizado foi Azatioprina e corticóides, porém a taxa de sobrevida não ultrapassou 23 dias nos primeiros transplantes (Meirelles Júnior *et al.*, 2015).

No Brasil, o primeiro transplante hepático foi realizado em 1968, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O paciente sobreviveu 7 dias, porém desenvolveu infecção e rejeição ao enxerto. Entre 1969 e 1971, outros transplantes de fígado foram realizados e a sobrevida foi, respectivamente, de 18 e 30 dias. Em 1985, o médico Silvano Raia, deu continuidade ao transplante de fígado no Brasil no HC-FMUSP e em 1988, Raia e colegas realizaram a primeira tradução de doador vivo do mundo (Meirelles Júnior *et al.*, 2015).

Para a alocação dos pacientes em fila, são utilizados critérios gerais como tipo sanguíneo e critérios específicos de cada órgão (Marinho, 2006). Para alocação em fila de espera para o transplante de fígado, além do tipo sanguíneo, utiliza-se o *Model for End-stage Liver Disease (MELD)*. O MELD é um sistema de classificação que determina a gravidade e o risco de óbito dos pacientes em fila de espera (Melki; Fernandes; Lima, 2022).

Inicialmente, o MELD era usado para antever a mortalidade de pacientes submetidos a TIPS (*Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), um tipo de prótese invasiva que visa minimizar a hipertensão portal, que tem como consequência episódios de hemorragia digestiva. Posteriormente, demonstrou-se que o MELD era um método eficaz para a predição de mortalidade entre 3 e 12 meses para os doentes cirróticos, o que levou a sua utilização como mecanismo de priorização dos doentes mais graves para transplante de fígado (Rodrigues-Filho; Franke; Junges, 2018).

Os valores do escore MELD variam de 6 a 40, baseando-se no fato de a pessoa estar ou não atualmente em diálise e ainda nos resultados de quatro exames: NR (*international normalized ratio*), um indicador de que o fígado produz as proteínas necessárias para a coagulação adequada; Creatinina, um indicador da função renal), Bilirrubina, um indicador de funcionamento hepático e sódio, que se relaciona ao controle de eletrólitos corporais. Os valores desses indicadores devem ser atualizados frequentemente pelas equipes de transplante, para que se tenha um retrato atual da condição do paciente, verificando a piora ou a manutenção do quadro (American Liver Foundation, 2023).

Apesar da reconhecida utilidade do MELD, estudos recentes mostraram que escore pode sofrer algumas interferências e não ser tão fiel ao quadro do paciente. Nesse contexto, foi proposta a adoção do nível de sódio sérico no cálculo do MELD (MELD-Na) para tornar essa medição cada vez mais eficaz (Freitas *et al.*, 2019). No Brasil, essa atualização entrou em vigor em 2019 através da portaria nº 2.049, de 9 de agosto de 2019 (Brasil, 2019).

3.2 Fadiga

A fadiga caracteriza-se por “um cansaço frequente e excessivo, advindo de um esforço diário maior para a realização de atividades com consequente desgaste que acomete a população geral” (Esteves, 2019). Ramirez *et al.* (2021) descreve a fadiga como “falta significativa de energia física e/ou mental percebida pelo indivíduo ou seu cuidador com consequente interferência na atividade habitual ou desejada”. O termo fadiga é conhecido desde a antiguidade e é oriunda da palavra em latim “*fatigare*” e seu uso inicial na língua portuguesa data de 1844. Outros autores definem fadiga como sendo “uma condição muscular associada a incapacidade de manter ou gerar potência nos esforços intensos, sendo este fenômeno associado a características do sistema metabólico envolvido ou a manutenção da oferta energética durante contrações musculares repetidas e vigorosas (Powers, Howley, 2009; Silverthorn, 2017).

Muitos fatores são citados na literatura como agentes causadores da fadiga na população geral, sendo eles a atividade física intensa, esforço prolongado ou excessivo, depressão, gestação e parto, presença de doenças e distúrbios do sono, advindos principalmente das rotinas diárias, trabalho, cuidados com o lar e lazer (Mota *et al.*, 2005). Na sociedade moderna atual, outros motivos destacam-se como fatores de risco para a

incidência de fadiga, a elevada carga de trabalho, as altas demandas e os poucos recursos (Ramirez *et al.*, 2021).

Acredita-se que para a determinação da incidência da fadiga, uma multiplicidade de reações metabólicas estão envolvidas, como a depleção de substratos energéticos, a redução de potássio intracelular, a sensibilidade de cálcio, a diminuição da ressíntese de ATP (Adenosine triphosphate) e o acúmulo de metabólitos. Porém, alguns estudos afirmam que as causas estão associadas predominantemente às reações metabólicas, em especial a depleção das reservas de creatina-fosfato e glicogênio muscular (Olivoto *et al.*, 2020; Tirapegui, 2017).

A identificação do quadro de fadiga baseia-se em um conjunto de sinais e sintomas, os quais vão determinar o grau de exaustão do indivíduo e o nível de comprometimento nas atividades de vida diária. Os mais descritos na literatura são a letargia, a sonolência, a diminuição da motivação, a atenção, a paciência e a concentração, a necessidade extrema de descanso (dormir) e o mal-estar. Vale mencionar que as implicações para o indivíduo fatigado são evidentes e devem ser os principais focos de ação dos profissionais (Mota *et al.*, 2005).

A fadiga é um termo amplamente estudado entre as áreas da saúde, dividindo as pesquisas em abordagens como a fadiga física e a fadiga mental, gerando conceitos multivariados na literatura (Mota *et al.*, 2005). A fadiga mental manifesta-se de forma subjetiva com impactos fisiológicos e até corporais, conceituando-se como “um estado psicobiológico caracterizado por sensação de cansaço e falta de energia causada por período prolongado de atividade cognitiva” (Kunrath *et al.*, 2020).

Vrijkotte *et al.* (2017) cita que ao serem aplicados testes físicos aeróbios escalonados (aumento da intensidade a cada 3 minutos), percebeu-se que os participantes da amostra fatigados mentalmente mantiveram o desempenho físico da etapa inicial. Semelhante a este achado, Campos (2018) cita que ao avaliar a influência da fadiga mental em atletas de Judô, percebeu-se que a mesma não influencia na força e nem no desempenho dos atletas.

A fadiga física é semelhante a fadiga mental, porém seus efeitos são verdadeiramente percebidos nas funções corporais, principalmente, nas atividades que necessitem de força e condicionamento físico, sendo muitas vezes relatados pelos pacientes com presença da dor (Scheffer; Aguiar Júnior; Latini, 2020).

Independente do tipo de fadiga, os danos deixados ao paciente são muitos, levando a redução tanto do desempenho físico e mental, diminuição de atividades de lazer,

problemas no trabalho, diminuição da interação social e facilidade para o desenvolvimento de outras comorbidades, como ansiedade e depressão (Olivoto *et al.*, 2020). Além disso, devido à multiplicidade de sintomas e semelhança com outros quadros, a identificação diagnóstica dessa situação de saúde é difícil (Scheffer; Aguiar Júnior; Latini, 2020).

A fadiga é um fenômeno em saúde extremamente comum em toda a população, adoecida ou não, causando uma diminuição da qualidade de vida em qualquer fase da vida, favorecendo o aparecimento de comorbidades (obesidade, diabetes, hipertensão etc.) e influenciando na saúde geral da população. A fadiga não está apenas presente na população de pacientes hepatopatas, mas caracteriza-se como uma situação de saúde em muitas patologias e/ou tratamentos. Nos pacientes portadores de Doença de Parkinson (DP), a fadiga afeta entre 33 a 70% desses pacientes em todo mundo. Nos Estados Unidos, tem sido o sintoma não motor mais frequentemente citado por essa população como fator para desistência do trabalho (Scheffer; Aguiar Júnior; Latini, 2020).

Estudo realizado com 150 transplantados cardíacos entre 1 e 5 anos após o transplante verificou a existência de fadiga moderada em todo o grupo, sendo 38% com classificações mais altas na fadiga geral (Algrem, 2021).

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de etiologia e risco de Fadiga em pós transplantados hepáticos.

As revisões sistemáticas constituem-se como estudos secundários advindos da identificação, seleção, avaliação e síntese de diversas evidências primárias disponíveis (Galvão; Pereira, 2014). Este tipo de estudo segue protocolos específicos (dependendo de sua especificidade) que favorecem a confiabilidade e a aplicabilidade de seus achados, constituindo-se como importante documento para a tomada de decisão de e alto nível de evidência (Galvão; Ricarte, 2019).

As revisões sistemáticas da etiologia e fatores de risco avaliam a associação entre alguns fatores, genéticos ou ambientais e o desenvolvimento de uma doença ou condição ou resultado de saúde. Risco refere-se à probabilidade de ocorrência de determinado resultado dentro de uma população. Características individuais e exposição a agentes específicos podem se comportar como fatores de risco, e predispor os indivíduos a uma maior probabilidade de ocorrência de um resultado. Etiologia refere-se à causa ou às causas da ocorrência de determinado fenômeno em um indivíduo ou população (Moola *et al.*, 2020).

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) (Page *et al.*, 2021).

4.2 Questão norteadora

Estabeleceu-se a seguinte questão para nortear a revisão sistemática: Quais fatores etiológicos e de risco presentes nos transplantados hepáticos podem influenciar no aparecimento da fadiga?

4.3 Protocolo de revisão

Essa revisão é do tipo sistemática de etiologia e risco da fadiga em transplantados hepáticos. A revisão foi desenvolvida conforme o manual de revisores do *Joanna Briggs Institute* (JBI), elaborado para conduzir os autores na preparação de revisões sistemáticas e consequente síntese de evidências. Tal documento contempla em seu capítulo 7 os requisitos e métodos para a elaboração das revisões sistemáticas de etiologia e risco

(Moola *et al.*, 2020). Essa revisão foi submetida e registrada no *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com registro de aprovação CRD42023473186.

4.4 Estratégia de busca

A pergunta de pesquisa foi formulada por meio do mnemônico PEO, que representa o acrônimo para *Population* (População), *Exposure and interest* (Exposição de interesse) e *Outcomes* (resultado), de acordo com a descrição no manual de revisores do JBI (Moola *et al.*, 2020).

Nesta revisão, constituíram os itens do PEO: Transplantados hepáticos (P), fatores etiológicos e de risco (P) e Fadiga (O).

A pesquisa para a elaboração deste estudo incluiu três bases de dados: MEDLINE (PubMed), Scopus (Elsevier) e EMBASE (Elsevier). Tais bases foram escolhidas devido a sua importância na concentração de estudos em diversas áreas da saúde.

Quadro 1 - Descrição das bases de dados utilizadas na revisão sobre etiologia e risco da fadiga em transplantados hepáticos. Fortaleza, 2024.

MEDLINE (PubMed):	A MEDLINE é uma base de dados com um grande acervo de arquivos de texto completo e gratuito de periódicos de ciências biológicas da Biblioteca Nacional de Medicina dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH / NLM) (PMC, 2021). Disponível para consulta desde 2000, ela é responsável pela alimentação do vocabulário em inglês dos descritores na área biomédica, utilizado para descrever os assuntos de artigos contidos no periódico no MEDLINE (PubMed), também conhecidos como termos MeSH (do inglês, <i>Medical Subject Headings</i>).
Scopus (Elsevier):	Fundada em 2004, a Scopus é uma base de dados abrangente e de alta qualidade contendo estudos multidisciplinares nos mais variados periódicos de diferentes áreas, como ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais, artes e humanidades. A plataforma possui mais de 35 mil títulos e utiliza-se das mais variadas opções de busca (Scopus, 2023).
EMBASE (Elsevier):	É um banco de dados de literatura e pesquisa médica com periódicos de alta qualidade e evidência com indexação Emtree. A EMBASE cobre a literatura biomédica internacional desde 1947 até os dias atuais, abrangendo vários periódicos não disponíveis na PubMed.

Fonte: Informações contidas em seus respectivos *websites* (2023).

Para a elaboração das estratégias de busca foram utilizadas primeiramente as três fases propostas pelo JBI para a identificação e a abrangência de estudos elegíveis:

Fase 1: Busca reduzida a duas bases, que neste estudo foram MEDLINE (PubMed) e Scopus (Elsevier), verificando-se as palavras-chave contidas no título e resumo.

Fase 2: Pesquisa em todas as bases de dados incluídas no estudo: MEDLINE (PubMed), Scopus (Elsevier) e EMBASE (Elsevier), utilizando-se termos e palavras-chave encontrados na fase anterior.

Fase 3: Análise das referências dos artigos a fim de verificar a fonte primária das informações e existência de novos dados relevantes para o estudo.

A partir disso, os termos encontrados foram consultados no *thesauru* específico de cada base. MEDLINE (PubMed) e Scopus (Elsevier) utilizam descritores controlados presentes no *Medical Subject Headings* (MeSH). A EMBASE (Elsevier) tem um vocabulário próprio consultado no Emtree. Além do vocabulário controlado, foi utilizado também vocabulário não-controlado, composto de palavras e sinônimos relacionados aos descritores do tema em questão, mas sem cadastro próprio nas bases de dados.

Os descritores controlados, não-controlados e sinônimos foram combinados entre si com o auxílio dos operadores booleanos. O operador AND representa a intersecção/união de dois ou mais termos com a finalidade de encontrar periódicos que contenham ambos os termos. O operador OR significa uma união dos termos, permitindo recuperar artigos com uma ou outra expressão, inclusive artigos que contenham ambos os assuntos. Por fim, o operador NOT possui a função de excluir o termo subsequente (Brasil, 2012).

Desta forma, foram utilizados neste estudo, os seguintes descritores nas bases de dados MEDLINE (PubMed) e Scopus (Elsevier): *liver transplantation, liver transplant, liver transplants, hepatic transplantation, liver grafting, transplant recipients, transplant recipient, treatment outcome, patient reported outcome measures, patient reported outcome, risk factors, population at risk, health correlates, risk assessment, risk analysis, causality, predisposing factors, postoperative complications, mediation analysis, causal mediation analysis, mediating factors, intermediary factors* e *fatigue*.

Para a base de dados EMBASE foram utilizados os descritores: *liver transplantation, liver transplant, liver transplants, hepatic transplantation, liver graft, graft recipients, transplant recipients, treatment outcome, risk factors, population at risk, health correlates, causality, predisposing factors, postoperative complications,*

mediation analysis, causal mediation analysis, mediating factors, intermediary factors, risk assessment, risk analysis, patient related outcome measures, patient reported outcome e fatigue.

Com o intuito de garantir a rapidez na análise e auxílio na confiabilidade da busca, utilizou-se a plataforma *on-line* Rayyan, desenvolvida pela *Qatar Computing Research Institute* (QCRI). O uso do gerenciador de referências possibilita a localização de referências iguais, a identificação de características individuais dos estudos (tipo, idioma, período de publicação), a criação de grupos de acordo com a inclusão ou exclusão, a comparação de referências, facilitando a formatação do estudo e entendimento da busca no geral no final da análise (Mendes, Silveira, Galvão, 2019; Ouzzani *et al.*, 2016).

Quadro 2 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados incluídas para a análise da etiologia e risco da fadiga em transplantados hepáticos. Fortaleza, 2024.

Base de dados	Estratégias de busca
MEDLINE (Pubmed)	("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "treatment outcome" AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND (causality OR "predisposing factors") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "postoperative complications" AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue

	"transplant recipients" AND "treatment outcome" AND fatigue "transplant recipients" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND fatigue "transplant recipients" AND (causality OR "predisposing factors") AND fatigue "transplant recipients" AND "postoperative complications" AND fatigue "transplant recipients" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND fatigue "transplant recipients" AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND fatigue "transplant recipients" AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue. "transplant recipients" AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue
--	--

	"transplant recipients" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "transplant recipients" AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "transplant recipients" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue
Scopus	("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver graft") AND "treatment outcome" AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND (causality OR "predisposing factors") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "postoperative complications" AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND fatigue

	("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue. "transplant recipients" AND "treatment outcome" AND fatigue "transplant recipients" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND fatigue "transplant recipients" AND (causality OR "predisposing factors") AND fatigue "transplant recipients" AND "postoperative complications" AND fatigue "transplant recipients" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND fatigue "transplant recipients" AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND fatigue "transplant recipients" AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue "transplant recipients" AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue "transplant recipients" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND
--	--

	("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "transplant recipients" AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "transplant recipients" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue
EMBASE	("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver graft") AND "treatment outcome" AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver graft") AND ("risk factor" OR "risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver graft") AND (causality OR "predisposing factors" OR etiology OR "etiologic factor") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver graft") AND "postoperative complications" AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver graft") AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver graft") AND ("risk assessment" OR "risk analysis" OR "risk evaluation") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver graft") AND ("patient related outcome measures" OR "Patient-reported outcome") AND fatigue ("graft recipients" OR "transplant recipients") AND "treatment outcome" AND fatigue

	("graft recipients" OR "transplant recipients") AND ("risk factors" OR "risk factor" OR "population at risk" OR "health correlates") AND fatigue ("graft recipients" OR "transplant recipients") AND (causality OR "predisposing factors") AND fatigue ("graft recipients" OR "transplant recipients") AND ("postoperative complications" OR "postoperative complication") AND fatigue "transplant recipients" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND fatigue ("graft recipients" OR "transplant recipients") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND fatigue ("graft recipients" OR "transplant recipients") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue "transplant recipients" AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue "transplant recipients" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR "health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue ("Liver transplantation" OR "liver transplant" OR "liver transplants" OR "hepatic transplantation" OR "liver grafting") AND "transplant recipients" AND "treatment outcome" AND ("risk factors" OR "population at risk" OR
--	---

	"health correlates") AND (causality OR "predisposing factors") AND "postoperative complications" AND ("mediation analysis" OR "causal mediation analysis" OR "mediating factors" OR "intermediary factors") AND ("risk assessment" OR "risk analysis") AND ("patient related outcome measures" OR "patient reported outcome") AND fatigue
--	---

Fonte: elaborado pela autora.

4.5 População e amostra

Foram incluídos estudos desenvolvidos com adultos, que tivessem sido submetidos a transplante hepático e que se encontrassem em qualquer fase do período pós-operatório, sendo eles assistidos em regime ambulatorial, hospitalar ou no próprio domicílio.

4.5.1 Critérios de inclusão

Os estudos incluídos foram do tipo observacional (coorte prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos transversais analíticos, séries de caso e relato de caso) e experimentais que traziam em sua abordagem fatores etiológicos e/ou de risco da fadiga no transplantado hepático ou outra informação relevante associada a tal. Para os estudos que apresentaram ausência e/ou informações incompletas que seriam necessárias para a análise, entrou-se em contato com os autores por meio eletrônico para consequente esclarecimento de dúvidas. Os que não obtiveram retorno foram excluídos da pesquisa. Não houve limite de tempo ou idioma.

4.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas revisões acerca do tema, cartas ao editor, estudos com transplante duplo de fígado e outro órgão, estudo que abordaram sobre COVID-19 e ainda com pacientes transplantados com comorbidades incapacitantes, por exemplo, câncer, acidente vascular encefálico, distúrbios musculoesqueléticos graves e distúrbios psicológicos previamente diagnosticados. As revisões e cartas ao editor foram excluídas por serem estudos secundários, inferências já definidas e não apresentarem análise de causa e efeito respectivamente. Já os estudos que abordam transplante duplo foram excluídos devido não ser possível realizar análise inferencial dos objetivos do estudo apenas em relação ao transplante de fígado. A exclusão dos artigos que abordaram COVID-19, pacientes com Câncer e outras patologias/comorbidades incapacitantes ocorreu devido não ser possível realizar a inferência fiel das características da fadiga

apenas relacionado ao procedimento do transplante de fígado em si, visto que tais patologias e/ou seus tratamentos associados (quimioterapia e radioterapia) já estão descritos na literatura como possíveis causas da fadiga nesses grupos de pacientes.

Em relação às medidas de verificação da presença, diminuição ou intensificação da fadiga, os instrumentos utilizados nos estudos incluídos deveriam apresentar validade verificada por análise de confiabilidade dos dados e validade de constructo, seja por análise fatorial exploratória ou confirmatória, validade convergente e validade divergente, sendo capazes de nivelar os níveis de fadiga. Os estudos que não se enquadraram nesses quesitos também foram excluídos.

Importante destacar que neste estudo optou-se por selecionar estudos que abordassem fadiga como fenômeno em saúde, característica clínica e/ou diagnóstico de enfermagem a fim de aumentar a abrangência e compreensão sobre o tema em questão.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica

Foram utilizados checklists preconizados pelo JBI para avaliar a qualidade metodológica de acordo com os desenhos de cada estudo incluídos ao final da busca. Tais ferramentas determinam até que ponto um estudo abordou a possibilidade de viés em seu desenho, condução e análise. Devido aos instrumentos estarem em língua inglesa, utilizou-se a tradução livre para sua utilização nas análises.

Cada instrumento possui uma lista de perguntas para avaliar critérios importantes e necessários para o bom desenvolvimento do estudo, como existência e/ou controle de viés (viés de confusão) e aspectos relacionados à causalidade. Os itens diferem em quantidade e características das perguntas (de acordo o desenho do estudo), sendo julgados como presentes (*yes*), ausente (*no*), não está claro (*unclear*) ou não é aplicado e em seguida, classificados como alta, moderada ou baixa qualidade (Moola *et al.*, 2020).

Devido todos os estudos incluídos nesta fase serem configurados pelo tipo transversal, utilizou-se o *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, que contempla os seguintes itens: Definição clara dos critérios de inclusão, descrição clara dos participantes e ambiente do estudo, medição válida e confiável da exposição, utilização de critérios claros e padronizados para medição da condição, identificação de fatores de confusão, estratégias para resolução dos fatores de confusão, medição válida e confiável dos resultados e utilização de análise estatística apropriada (Moola *et al.*, 2020). Foram classificados com baixa qualidade os estudos que

possuírem de 1 a 2 respostas “sim”, de moderada qualidade 3 a 5 respostas “sim” e alta qualidade de 6 a 8 respostas “sim”.

Independente da qualidade metodológica, todos os estudos foram incluídos na amostra.

4.7 Obtenção dos dados

Foram extraídos os seguintes dados descritivos por meio de um instrumento produzido pelo próprio autor: Autor, título, ano, periódico, desenho do estudo, cenário, participantes (idade, sexo, localização, tamanho da amostra, diagnósticos, medidas de associação e características que se achar relevante); duração e acompanhamento do estudo; fatores etiológicos e relacionados a fadiga; instrumento para verificação de fadiga, medições utilizadas e métodos de análise de dados (método estatístico) utilizado, resultados do estudo incluindo seu tamanho de efeito (proporção do risco, razão de risco relativo e razão de probabilidade) (APÊNDICE I).

Para estudos de coorte, a medida de análise de associação extraída foi o Risco Relativo (RR). O Risco Relativo é a razão de medida de incidência do desfecho entre uma amostra exposta e não exposta, sendo a incidência a proporção de indivíduos que estão em risco em uma determinada população no início do intervalo de tempo e que desenvolvem o desfecho ao final desse intervalo, tornando-se então casos (desfecho). Este tipo de análise verifica a prevalência da ocorrência do desfecho (Lopes; Silva; Araújo, 2013).

Para os estudos em que o delineamento foi o caso controle, extraiu-se a Razão de chances (RC). A Razão de chances constitui-se como a probabilidade de um indivíduo exposto (com o desfecho) possuir alguma condição comparada ao indivíduo não exposto (sem o desfecho). Devido não ser possível estimar o risco diretamente neste tipo de delineamento, determina-se qual a *Odds ratio* entre os expostos e não expostos verificando-se o nível de associação entre eles (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003).

No tocante aos estudos que traziam o delineamento transversal, extraiu-se a Razão de Prevalência (RP) que se constitui como a verificação da prevalência do desfecho entre indivíduos expostos e não expostos em um dado período do tempo (FRANCISCO *et al.*, 2008).

Os valores de Risco Relativo (RR), Razão de chances (RC) e Razão de prevalência (RP) de cada fator etiológico e de risco encontrados nos estudos relacionados à Fadiga, foram extraídos (se houvesse) ou calculados, levando em consideração o

número de sujeitos que possuíam a fadiga junto a fatores etiológicos e relacionados; número total sujeitos que possuíam a fadiga, porém sem fatores etiológicos e relacionados, número de sujeito que não possuíam a Fadiga mas não tinham os fatores etiológicos e relacionados e número total de sujeitos que não possuíam a fadiga, porém com os fatores de risco e etiológicos.

4.8 Síntese

Os resultados foram descritos de forma narrativa, com o auxílio de tabelas e/ou gráficos para melhor compreensão e visualização de dados.

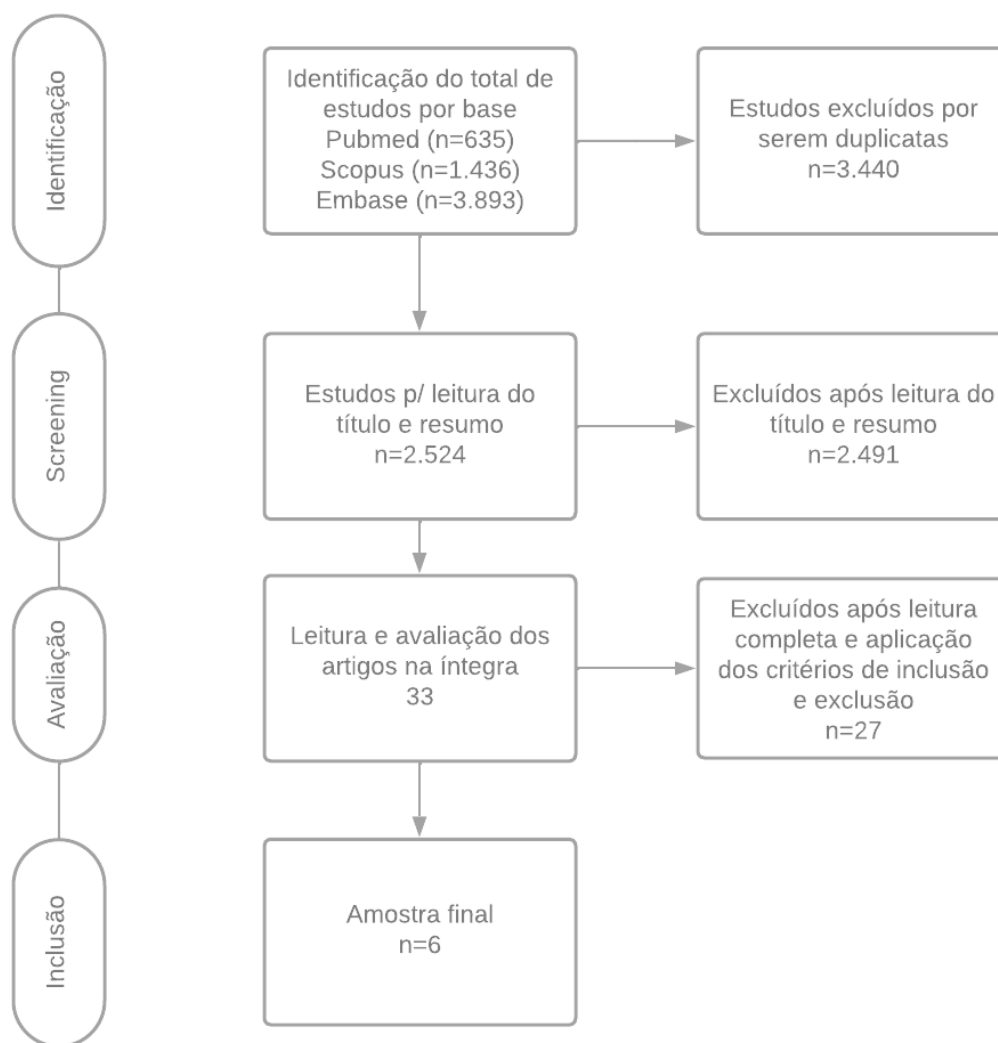
4.9 Aspectos Éticos

Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura sobre o tema, não houve necessidade de submeter o projeto ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

5 RESULTADOS

Após aplicação das estratégias de busca nas bases de dados selecionadas, foram obtidos 5.964 resultados, sendo estes resgatados e cadastrados na plataforma Rayyan para a verificação dos casos de duplicidade, com exclusão de 3.440 resultados, restando 2.524 para análise de título, resumo e palavras-chave. Destes, 2.491 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão, não responderem à questão norteadora ou por contemplarem os critérios de exclusão, resultando em 33 estudos para leitura na íntegra. Durante a avaliação final, 4 estudos foram selecionados pela revisão em pares, entretanto, houve divergência na análise de outros 4 estudos, sendo necessária a avaliação de um terceiro avaliador que selecionou 2 estudos. Ao final, foram incluídos 6 estudos. A figura 1 apresenta o fluxograma de acordo com o PRISMA.

Figura 1. Fluxograma PRISMA com base nas recomendações propostas pela JBI.



Fonte: Elaborado pela autora.

5.1 Questionários utilizados para obtenção dos dados

Em média, cada autor utilizou de 3 a 5 questionários por estudo analisado, com um estudo apresentando uso de um único instrumento validado para sua coleta de dados (Hong *et al.*, 2015). A distribuição dos questionários e delineamentos dos estudos estão descritos no quadro 3.

Quadro 3 – Características dos estudos acerca dos autores, ano, país, título, objetivo e questionários utilizados. Fortaleza, 2024.

Autores/ Ano/ País/ Delineamento do estudo	Título do estudo	Objetivo do estudo	Questionários utilizados
Ginneken <i>et al.</i> 2009 Holanda Longitudinal	Persistent fatigue in liver transplant recipients: a two-year follow-up study	Avaliar a mudança da fadiga ao longo do tempo após o transplante hepático, determinar se o funcionamento diário e a Qualidade de Vida Relacionado à Saúde (QVRS) mudam ao longo do tempo; verificar se a fadiga e suas alterações podem influenciar o funcionamento diário, a QVRS, qualidade do sono e ansiedade após transplante hepático.	- <i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS) - <i>Sickness Impact Profile-68</i> (SIP-68) - <i>Short-Form-36</i> (SF-36) - <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) - <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI)
Rodrigue <i>et al.</i> 2010 EUA Transversal	Fatigue and sleep quality before and after liver transplantation	Caracterizar a gravidade e a natureza da fadiga e a qualidade do sono antes e depois do transplante de fígado, examinar a relação entre fadiga/qualidade do sono e qualidade de vida e identificar seus correlatos multivariados.	- <i>Fatigue Syndrome Inventory</i> (FSI) - <i>Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form</i> (MFSI-SF) - <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI) - <i>Short-Form-36</i> (SF-36) - <i>Profile of Mood States-Short Form</i> (POMS-SF)
Lin <i>et al.</i> 2017 China Transversal	Fatigue and its associated factors in liver transplant recipients in	Examinar a fadiga dos receptores de transplante de fígado na China e explorar se variáveis demográficas, insônia,	- <i>Fatigue Syndrome Inventory</i> (FSI)

	Beijing: a cross-sectional study.	apoio social e transtornos de humor estavam associados à fadiga.	- <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) - <i>Athens Insomnia Scale</i> (AIS) - <i>Perceived Social Support Scale</i> (PSSS)
Aadahl <i>et al.</i> 2002 Dinamarca Transversal	Fatigue and physical function after orthotopic liver transplantation	Descrever a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) de Receptores dinamarqueses de transplante de fígado, investigar a natureza da fadiga, comparar a QVRS com a população dinamarquesa em geral, identificando preditores de função física e fadiga física	- <i>Multidimensional Fatigue Inventory</i> (MFI-20) - <i>Short-Form-36</i> (SF-36) - <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS)
Hong <i>et al.</i> 2015 Coréia do Sul Transversal retrospectivo	Fatigue and related factors after liver transplantation	Avaliar a prevalência, gravidade e fatores relacionados à fadiga após Transplante Hepático.	- <i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS)
Berg-Emons <i>et al.</i> 2006 Holanda Transversal	Fatigue is a major problem after liver transplantation	Avaliar a gravidade da fadiga após o transplante de fígado, explorando sua natureza e fatores que podem estar associados à sua gravidade.	- <i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS) - <i>Multidimensional Fatigue Inventory</i> (MFI-20) - <i>Sickness Impact Profile-68</i> (SIP-68) - <i>Short-Form-36</i> (SF-36)

Fonte: elaborado pela autora.

5.1.1 Instrumentos Relacionados à Fadiga

Acerca dos questionários utilizados, no tocante a avaliação específica da fadiga, foram utilizados 4 instrumentos: *Fatigue Syndrome Inventory* (FSI) (n=2), *Fatigue Severity Scale* (FSS) (n=3), *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI-20) (n=2) e *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form* (MFSI-SF) (n=1).

O FSS é constituído por nove perguntas autorrelatas com níveis de resposta de um a sete que indicam a severidade da Fadiga, onde a menor numeração (1) indica uma baixa concordância e a maior numeração (7), alta concordância. Os valores finais

variam de 9 a 63, sendo que pontuações menores que 28 são consideradas como presença de fadiga, de 28 a 39 fadiga leve, 40 a 51 fadiga moderada e de 52 a 63 fadiga grave. As respostas aos itens referem-se às duas últimas semanas (RIBEIRO; SILVA, 2019).

O MFI-20 é um questionário amplamente utilizado para a verificação dos fatores multidimensionais da fadiga. Semelhante ao FSS, é um questionário autorrelatado que aborda 5 dimensões: fadiga geral, fadiga física, fadiga mental, diminuição das atividades e motivação. Cada dimensão possui 4 perguntas, sendo duas de impacto positivo e duas de impacto negativo, variando numa escala do tipo Likert de 1 (sim, isso é verdade) a 5 (não, isso não é verdade). Os valores individuais de cada dimensão variam de 4 a 20, sendo a maior pontuação o maior nível de fadiga (Lopes, Araújo, Smaili, 2020; Smets *et al.*, 1995).

O FSI apresenta-se como um questionário autoaplicável com itens desenvolvidos para avaliar a fadiga em 3 dimensões: medidas de intensidade (4 itens), duração (2 itens) e uma subescala que mede a interferência na qualidade de vida (7 itens). As perguntas relacionadas a intensidade avaliam a fadiga em mínima, média e máxima com pontuações variando de 0 (nada fatigado) a 10 (fadiga extrema). Em relação a duração da fadiga, avalia-se a duração da fadiga em dias da semana na última semana, variando de 0 (nenhum dia) a 10 (dia inteiro). Por conseguinte, tem-se os itens que avaliam a qualidade de vida do participante relacionado às atividades de vida diária, como tomar banho e vestir-se. A pontuação varia de 0 (nenhuma interferência) a 10 (interferência extrema) (Hann; Denniston; Baker, 2000).

O MFSI-SF caracteriza-se por um checklist contendo 30 perguntas com o objetivo de avaliar a natureza da fadiga. Os pacientes descrevem respostas de 0 (nenhum) a 4 (extremo) dentro de 5 categorias: fadiga geral, fadiga física, fadiga emocional, fadiga mental e disposição (vigor) (Stein *et al.*, 1998).

Nesse contexto, todos os pacientes foram classificados quanto à presença ou ausência de fadiga e suas características de acordo com o objetivo e a pontuação estabelecida em cada estudo. Todos os questionários tinham validade verificada em cada um dos estudos o qual estava incluído.

5.1.2 Outros questionários utilizados

Para a obtenção dos dados para as análises estatísticas, foram utilizados questionários sociodemográficos e clínicos desenvolvidos pelos próprios autores, bem como instrumentos validados para avaliação da qualidade de vida (*Short Form-36* [SF-

36] [n=3]) e impacto nas atividades diárias (*Sickness Impact Profile* [SIP-68] [n=2]), qualidade do sono (*Athens Insomnia Scale* [AIS] [n=1]; *Pittsburgh Sleep Quality Index* [PSQI] [n=2]), ansiedade e depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale* [HADS] [n=3]), distúrbios de humor (*Profile of Mood States–Short Form* [POMS-SF] [n=1]) e suporte social (*Perceived Social Support Scale* [PSSS] [n=1]).

5.2 Participantes e Características metodológicas dos estudos selecionados

Importante salientar que os estudos encontrados na literatura, bem como os estudos incluídos, não descreviam a fadiga como diagnóstico de enfermagem, dessa forma, destaca-se que os resultados descritos abordam a fadiga como fenômeno em saúde e/ou característica clínica.

A maioria das produções incluídas é proveniente da Europa, com 4 estudos (66,66%), seguido por América do Norte e Ásia, ambas com 1 estudo (16,66%).

Em relação ao total de participantes dos estudos, inicialmente destaca-se que o estudo de Ginneken *et al.* (2009) se configurou como uma avaliação da amostra do trabalho anteriormente realizado por Berg-Emons *et al.*, (2006), artigo esse, também incluído na presente pesquisa. Logo, os 70 participantes da pesquisa de Ginneken *et al.* (2009) (31 homens e 39 mulheres, com idades que perfazem uma média de 52,7 anos) não foram contabilizados na amostragem geral da presente pesquisa para não ocorrer superestimação de valores. O estudo foi incluído por verificar o estado da fadiga após 2 anos e ainda fatores relacionados com a intensificação e/ou atenuação do desfecho.

Portanto, os seis estudos incluídos perfizeram um total de 699 participantes, sendo 448 homens (64,09%) e 251 mulheres (35,91%). A idade dos participantes teve uma média de 52,88 anos, caracterizando uma população em geral adulta.

O delineamento predominante nos estudos incluídos foi transversal (n=6, 100%).

Quanto aos objetivos, todos os estudos visavam compreender a fadiga no transplantado hepático associando a qualidade de vida e/ou fatores etiológicos, de risco ou comorbidades presentes. Encontrou-se ainda que alguns estudos verificaram a fadiga em diferentes períodos (pré e pós-transplante), perpassando pela origem, curso e severidade desta, com foco em analisar as relações estatísticas entre a fadiga e qualidade de vida, história clínica (saúde física e/ou mental) e/ou fatores sociodemográficos.

Em média, foram utilizados de 3 a 5 questionários em seu desenvolvimento para avaliação dos seguintes itens: Características sociodemográficas, presença e

avaliação de transtornos de humor (ansiedade e depressão), qualidade do sono, atividades de vida diária, Fadiga (natureza, prevalência, gravidade e fatores associados), e função física.

Todos os pacientes incluídos nas amostras dos estudos primários eram acompanhados em nível ambulatorial e, como citado anteriormente, deveriam estar em tempo mínimo de 1 mês após o transplante. O tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos variou de 1 a 24 meses.

5.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés

Todos os estudos incluídos na amostra foram do tipo observacional. Dessa forma, utilizou-se o *BI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. A avaliação e pontuação de cada estudo está disposto na tabela 1.

Quadro 4 – Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés. Fortaleza, 2024.

Autores	Itens da avaliação da qualidade metodológica								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Hong <i>et al.</i> (2015)	X	X	X	X	X	X	X	X	8
Lin <i>et al.</i> (2017)	X	X	X	X	X	X	X	X	8
Aadahl <i>et al.</i> (2002)	X	X	X	X	X	X	X	X	8
Rodrigue <i>et al.</i> (2010)	X	X	X	X	X	X	X	X	8
Van Ginneken <i>et al.</i> (2009)	X	X	X	X	-	-	X	X	6
Berg-Emons <i>et al.</i> (2006)	X	X	X	X	X	X	X	X	8

Fonte: elaborado pela autora.

Legenda: 1 - Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos? 2 - Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos detalhadamente? 3 - A exposição foi medida de forma válida e confiável? 4 - Foram utilizados critérios objetivos e padronizados para medição da condição? 5 - Foram identificados fatores de confusão? 6 - Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão? 7 - Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? 8 - Foi utilizada análise estatística apropriada?

Todos os estudos foram considerados de elevada qualidade, pois apresentaram pontuação mínima a partir de 6 pontos.

De acordo com o protocolo do JBI utilizado para o presente estudo, as duas abordagens utilizadas para o controle de confusão na fase de análise dos dados são a estratificação e a modelagem estatística. A estratificação foi utilizada em 2 estudos (Hong *et al.*, 2015; Rodrigue *et al.*, 2010). Importante salientar que o estudo de Rodrigue *et al.* (2010) também utilizou análise estatística pareada a estratificação. Os demais (n=4) utilizaram mais de uma análise para avaliação dos dados e, conseqüentemente, controle dos fatores de confusão.

Os testes utilizados foram: Teste t de Student (independente ou dependente), presente em 5 estudos (Hong *et al.*, 2015; Adaalh *et al.*, 2002; Rodrigue *et al.*, 2010; Berg-Emons *et al.*, 2006; Ginneken *et al.*, 2009). Em dois estudos (Berg-Emons *et al.*, 2006; Hong *et al.*, 2015) foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson; em dois estudos foi empregado o Teste Exato de Fisher; a Correlação de Spearman foi aplicada em um estudo; a regressão linear múltipla em dois estudos; e a regressão logística múltipla em um estudo.

O estudo de Ginneken *et al.* (2009) relatou em sua descrição a presença de um possível viés de seleção, pois alguns pacientes que possuíam alto nível de fadiga no estudo inicial não aceitaram participar do estudo atual.

5.4 Fatores etiológicos e de risco relacionados à fadiga em transplantados hepáticos

Neste tópico, foram descritos os principais achados relacionados aos fatores que influenciaram a fadiga. Cabe destacar que foram identificados conflitos entre os autores acerca dos fatores que se relacionavam à fadiga, onde uma mesma variável demonstrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,05$), porém não se apresentava significativa em outro estudo ($p > 0,05$). A organização dos dados partiu de estudos que apresentaram resultados com significância estatística, caminhando para os que não apresentaram e finalizando com os que não foram analisados. Os dados estão apresentados na tabela X.

Tabela 1 – Relação entre os estudos identificados e as variáveis analisadas. Fortaleza, 2024.

Autores Variáveis	Hong <i>et al.</i> (2015)	Lin <i>et al.</i> (2017)	Aadahl <i>et al.</i> (2004)	Rodrigue <i>et al.</i> (2010)	Van Ginneken <i>et al.</i> (2010)	Berg-Emons <i>et al.</i> (2006)
Idade	$p=0,763$	$p=0,978$ $p=0,821$	$p=>0,05$	$p=0,28$	$p=>0,05$	$p=0,05$
Gênero	$p=0,403$	$p=0,044$	$p=>0,05$	$p=0,22$	$p=>0,05$	$p=0,01$
IMC	Não avaliado no estudo	Não avaliado no estudo	Não avaliado no estudo	$p=>0,05$	$p=<0,05$	Não avaliado no estudo
Qualidade do sono	Não avaliado no estudo	$p=0,000$ $p=0,000$	Não avaliado no estudo	$p=0,02$	$p=0,01$	Não avaliado no estudo
Ansiedade	Não avaliado no estudo	$p=0,000$ $p=0,000$	$p=>0,005$	$p=0,04$	$p=0,001$	Não avaliado no estudo
Depressão	Não avaliado no estudo	$p=0,000$ $p=0,000$	$p=>0,005$	$p=0,26$	$p=0,001$	Não avaliado no estudo
Etiologia para o transplante	Hep. B: $p=0,770$ Hep. C: $p=0,292$ Cirrose alcoólica: $p=1,000$	Não avaliado no estudo	Álcool/Cirrose criptogênica: $p=0,007$	Hep. C: $p=0,22$ CHC: $p=0,22$	Álcool: $p=>0,05$	Não avaliado no estudo
Tempo pós transplante	Não avaliado no estudo	$p=0,569$ $p=0,438$ $p=0,390$	1 a 3 anos: $p=0,02$	$p=0,10$	$p=0,52$	$p=0,52$
Suporte social	Não avaliado no estudo	$p=0,301$ $p=0,355$ $p=0,520$ $p=0,114$	Não avaliado no estudo	Não avaliado no estudo	Não avaliado no estudo	Não avaliado no estudo
Atividades físicas e trabalhistas	Não avaliado no estudo	$p=0,469$ $p=0,342$	$p=0,001$	$p=0,21$	Não avaliado no estudo	Não avaliado no estudo

Fonte: elaborado pela autora.

5.4.1 Idade

Foi visualizado entre os estudos selecionados que a idade foi estatisticamente significativa no estudo realizado por Berg-Emons *et al.* (2006) ($p=0,05$), afirmando que pessoas mais idosas (faixa etária não especificada) desenvolvem mais fadiga.

Nos estudos realizados por Hong *et al.* (2015) ($p=0,763$), Rodrigue *et al.* (2010) ($p=0,28$), Lin *et al.* (2017) ($p=0,821$) e Aadahl *et al.* (2002) ($p=>0,005$) a idade não foi uma característica estatisticamente significante.

Cabe destacar que no estudo de Hong *et al.* (2015), apesar da não significância estatística, foi verificada alta prevalência da fadiga em menores 30 anos (66,7%), com expressiva diminuição nas faixas de 30 e 40 anos (16,7%/11,1%), e retorno da alta prevalência nas faixas etárias acima de 50 anos, com porcentagens acima de 20% por grupo etário a cada 10 anos. Os valores absolutos por faixa etária não foram identificados no estudo.

5.4.2 Gênero

Lin *et al.* (2017) afirmam que os pacientes transplantados de sexo feminino sofrem uma maior interferência da fadiga nas atividades, ($p=0,044$). Este achado é semelhante ao de Berg-Emons (2006), o qual afirma que as mulheres tendem a ser mais fatigadas que os homens ($p=0,01$).

Para pacientes os demais estudos, não foi uma característica relevante.

5.4.3 IMC

Ginneken *et al.* (2010) encontraram relação de significância entre fadiga e IMC, afirmando que os pacientes com o IMC mais alto, tinham sintomas de fadiga mais intensos ($p=<0,05$).

5.4.4 Qualidade do sono

Lin *et al.* (2017) cita que a insônia apresenta intensidade e interferência na fadiga, afirmando que quanto mais ruim for o sono, mais altos serão os níveis de fadiga ($p<0,001$).

Para pacientes pós-transplante analisados, que apresentaram alta gravidade de fadiga no estudo de Rodrigue *et al.* (2010), verificou-se que estes eram mais propensos a tomar medicação para dormir no último mês do que pacientes com baixo índice de fadiga ($p=0,02$).

A qualidade do sono, no estudo de Ginneken *et al.* (2010) foi significativamente associada à uma maior gravidade da fadiga quando controladas por

idade e sexo ($p < 0,01$), sendo que 51% de sua amostra relatou piora da qualidade do sono em relação ao estudo realizado anteriormente (14 - 45%).

5.4.5 Ansiedade e depressão

A intensidade e interferência da fadiga mostraram estar correlacionadas a ansiedade e a depressão no estudo de Lin *et al.* (2017), ambos com $p < 0,001$ respectivamente, mostrando que quanto maior os índices de ansiedade e depressão, maior a sua influência na fadiga. Rodrigue *et al.* (2010) também verificaram correlação da fadiga com distúrbios de humor, apresentando resultado significativo para a ansiedade ($p = 0,04$).

Binneken *et al.* (2010) relata que ansiedade e depressão foram significativamente associadas à gravidade da fadiga quando controladas por idade e sexo ($r = 0,30$ a $r = 0,60$, $p < 0,05$), sendo que a pontuação dos pacientes com depressão foi maior em relação a população geral holandesa (comparação do estudo). Neste estudo, não se pôde verificar se foi um fato que influenciou a incidência e/ou gravidade da fadiga devido ser um estudo transversal.

Aadahl *et al.* (2002), pelo contrário, realizou comparação entre ansiedade e fadiga dos transplantados hepáticos com a pontuação média (ajustada por idade) das mulheres dinamarquesas, e percebeu que os receptores de transplante de fígado tiveram uma pontuação de ansiedade significativamente mais baixa (4,1) em comparação com 6,1 para as mulheres dinamarquesas, enquanto não houve diferença significativas relacionadas a depressão (2,9 em comparação com 3,5 para mulheres dinamarquesas). Nesse estudo, apenas estava disponível a verificação de tais escores para as mulheres.

5.4.6 Fadiga e etiologia para o transplante

Pacientes transplantados por cirrose alcoólica ou criptogênica apresentaram maiores índices de fadiga e pior função física do que pacientes transplantados por outras causas (DP 49 ± 32 / $p = 0,007$).

Os demais estudos não encontraram relações com significância estatística ou não realizaram tal avaliação.

5.4.7 Fadiga e tempo pós-transplante

Aadahl *et al.* (2002) realizaram a comparação entre grupos e concluiu que pacientes com transplante mais recente (1 a 3 anos) apresentaram pior função física com consequente fadiga física comparados aos pacientes com 4 a 5 anos pós-transplante ($p=0,02$).

Lin *et al.* (2017) dividiram sua amostra em pacientes com menos de 5 anos e mais de 5 anos pós-transplante, realizando a comparação da fadiga entre os dois grupos. Os autores não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos. Ginneken *et al.* (2010), em seu estudo prospectivo, verificaram que após dois anos, a gravidade média da fadiga permaneceu a mesma em relação ao valor basal ($p = 0,52$). As proporções individuais de pacientes que não relataram fadiga ($FSS < 4$), fadiga ($FSS 4.0$ a $FSS < 5.1$), e fadiga severa ($FSS \geq 5.1$) foram 40%, 20% e 40%, respectivamente no início do estudo, sendo os níveis relatados após o estudo como 37%, 20% e 43%, respectivamente. A fadiga não mudou significativamente entre a linha de base e acompanhamento ($p = 0,52$).

Berg-Emons *et al.* (2006) não encontraram associação estatística entre fadiga e o tempo de após o transplante, indicando que a fadiga não muda no decorrer do tempo.

5.4.8 Suporte social

Lin *et al.* (2017) não evidenciaram associação estatística significativa entre fadiga e apoio social de outras pessoas. Os demais estudos não realizaram associações com esse fator.

5.4.9 Achados relacionados a atividades físicas e trabalhistas

Aadahl *et al.* (2002) referem que os pacientes que não trabalhavam ou estudavam apresentaram pior função física e mais fadiga física do que os pacientes que realizavam atividades ($p=0,01$). Rodrigue *et al.* (2010) mostraram que a interferência da fadiga foi significativamente maior para atividades gerais (média 4,28, DP 3,0) e trabalho (média 4,04, DP 3,1).

Lin *et al.* (2017) ($p>0,05$) e os demais não referiram correlação estatística significativa com essa categoria.

5.5 Aspectos relacionados à Fadiga

5.5.1 Incidência e classificação de fadiga

Lin *et al.* (2017) afirmam que 248 (87,0%) pacientes transplantados de sua amostra relataram fadiga na semana anterior à avaliação (de acordo com FSI) (sua pontuação média de fadiga >0), sendo o escore médio de interferência da fadiga $4,47 \pm 2,85$ (maior fadiga), $1,93 \pm 1,97$ (menor fadiga), $3,15 \pm 2$ (fadiga média na semana anterior à avaliação), e $13, 2,73 \pm 2,42$ (fadiga no momento da avaliação). O número de dias de fadiga na semana anterior à avaliação foi de $2,26 \pm 2,02$ e a quantidade de dias fatigados foi de $2,75 \pm 2,44$ (escala variando entre 0=nenhum dia e 10=o dia inteiro). Rodrigue *et al.* (2010) afirmam que 89 pacientes (94%) apresentaram pelo menos 1 dia de fadiga durante a semana anterior. O número médio (DP) de dias na última semana foi de $4,72 (\pm 2,1)$, com 65% ($n = 58$) relatando 5 ou mais dias de fadiga. Setenta e dois pacientes (76%) apresentaram gravidade alta de fadiga (FSI); 38% dos pacientes não conseguiam discernir o período em que sentiam fadiga, no entanto, metade (49%) afirmou que a fadiga piorava à tarde ou à noite. As pontuações médias para fadiga geral e física foram significativamente maiores do que as pontuações médias para fadiga mental (todos os valores de $p < 0,001$).

Aadahl *et al.* (2002) afirmaram que das 5 dimensões apresentadas no questionário utilizado, as pontuações para os transplantados de fígado foram, em média, mais altas para fadiga geral ($p < 0,005$), fadiga física ($p < 0,005$) e redução de atividade ($p = < 0,01$) comparados a população do estudo (dinamarquesa).

Berg-Emons *et al.* (2006) afirmaram que 66% (96 pacientes no total) de todos os pacientes estavam fatigados (FSS 4,0) e 44% de todos os pacientes estavam gravemente fatigados (FSS 5,1). Afirmaram ainda que houve uma diferença significativa nas pontuações entre as diferentes subescalas do MFI-20 com as pontuações na subescala de fadiga física e na subescala de atividade reduzida sendo significativamente mais altas (indicando mais fadiga) do que as pontuações na subescala de motivação reduzida e na subescala de fadiga mental. ($P < 0,001$).

Hong *et al.* (2015) referiram que de 93 pacientes incluídos em sua amostra, 20 (21,5%) apresentaram algum grau de fadiga, sendo 9 (45%) portadores de fadiga severa. Ademais, verificaram que os pacientes fatigados tiveram um maior desenvolvimento quando comparados ao grupo sem fadiga (50,0% vs. 30,1% no grupo

sem fadiga, $p = 0,098$). Importante salientar que esse dado não teve significância estatística.

5.5.2 Fadiga e qualidade de vida

Lin *et al.* (2017) verificaram a relação negativa da fadiga com algumas dimensões da qualidade de vida ($2,27 \pm 2,09$): nível geral de atividade, prazer de viver, humor, relações com outras pessoas, capacidade de concentração, atividade profissional e capacidade de tomar banho e vestir-se. Aadahl *et al.* (2002) verificaram associação estatisticamente significativa entre fadiga e lazer ($3,84 \pm 3,0$) mais do que para atividades de autocuidado ($1,76 \pm 2,5$) ou relacionamentos com outros.

No estudo de Ginneken *et al.* (2009), fadiga foi um preditor significativo para diminuição da funcionalidade diária e de todos os domínios da QVRS ($p < 0,01$)., sendo mais fortemente a “funcionalidade física”, “vitalidade” e “dor” ($p < 0,05$).

Rodrigue *et al.* (2010) e Berg-Emons *et al.* (2006) não realizaram associações entre fadiga e qualidade de vida.

6 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos apresentou como delineamento uma abordagem transversal, portanto, não foi possível verificar relações temporais entre as variáveis testadas, pois esse tipo de metodologia registra e analisa a informação em um intervalo de tempo específico, examinando nos integrantes da casuística ou amostra, a presença ou ausência da exposição e a presença ou ausência do efeito (ou doença), sendo mais utilizado em doenças crônicas devido à estabilidade da causa ou efeito (HOCHMAN, 2005).

Os estudos não incluíram pacientes que estivessem dentro dos primeiros 30 dias após o transplante, tendo em vista ser recorrente nos 3 primeiros meses o aparecimento de complicações relacionadas ao doador (esteatose hepática, alterações hemodinâmicas etc.) e retorno a atividades consideradas básicas, como deambular. Ainda, é um período de adaptação imediata ao novo órgão, bem como a ocorrência de reações adversas ao tratamento em relação ao receptor, rejeição do órgão, infecção do sítio cirúrgico, necessidade de ajustes das medicações imunossupressoras, exames laboratoriais e de imagem com mais frequência (GOMES *et al.*, 2023).

Ao se analisar o período pós-transplante, identificou-se o marco temporal entre 3 primeiros anos como críticos para a identificação e análise da fadiga, ocorrendo a instalação, agravamento e cronificação da mesma (Adaalh *et al.*, 2002; Berg-Emons *et al.*, 2006). Esse achado corrobora com Kalaitzakiz *et al.* (2012), o qual refere que 6 pacientes com Cirrose Biliar Primária (PBC) pré-transplante e que não apresentavam fadiga física desenvolveram fadiga em até 1 ano após o procedimento.

Ademais, Ginneken *et al.* (2009) e Berg-Emons *et al.* (2006) verificaram que a fadiga não sofre melhora com o passar do tempo, afirmando que caso a fadiga seja considerada de intensidade leve, permanecerá como leve no decorrer dos anos após o transplante. Este achado corrobora com Carbone *et al.* (2013), o qual cita que uma proporção significativa de pacientes com PBC ainda apresentam uma qualidade de vida prejudicada por fadiga dois anos após o transplante hepático. Neste estudo, os escores de fadiga em dois anos foram significativamente maiores na coorte de PBC de transplante do que no grupo controle ($26,2 \pm 10,1$ no receptor de CBP de transplante hepático vs. $17,8 \pm 5,9$; $p < 0,0001$ do grupo controle).

O único estudo que verificou associação entre fadiga e idade, não cita os marcos de idade que podem ser risco para a fadiga. Dados na literatura são escassos sobre

essa associação, porém Schwarz, Krauss e Hinz (2003) citam que indivíduos mais velhos tendem a ser mais fatigados, mostrando dependência linear das categorias do MFI-20 com a idade ($p < 0,0001$).

Em pacientes mais velhos, a ocorrência da fadiga parece ser de origem “cronológica”, pois as funções fisiológicas, funcionais e físicas do indivíduo tendem a se deteriorar com o tempo, consequentemente, influenciando no desempenho físico e atividades de vida diária dos pacientes (KREZIEN *et al.*, 2017)

Alguns estudos afirmaram que pessoas do sexo feminino são mais propensas a desenvolver a fadiga. Nesse contexto, Schwarz, Krauss e Hinz (2003) citam que as mulheres, em comparação com os homens, caracterizam-se por valores médios mais elevados em todas as subescalas do questionário de fadiga MFI-20 ($p < 0,001$). Ao ser comparado a qualidade de vida entre homens e mulheres (SF-36), verificou-se que as últimas relataram menores pontuações no “papel emocional” e “saúde física” ($p = 0,011$) (FAZEKAS *et al.*, 2021).

Isso se deve ao fato de a mulher exercer o papel de grande importância na sociedade, mas que favorece a sua sobrecarga. Mulheres conciliam a vida profissional e maternidade, além de auxiliarem nos cuidados com familiares e muitas vezes possuem mais de um emprego, influenciando no aumento do cansaço e consequente esgotamento físico (SILVA *et al.*, 2020).

Na maioria dos estudos incluídos, a fadiga está associada à ansiedade e/ou à depressão. Achados semelhantes foram encontrados em uma metanálise realizada por Biyyala *et al.* (2023), o qual incluiu 65 estudos, verificando que os transplantados de fígado possuem altas taxas de prevalência de ansiedade ($n = 28$, 29%) e depressão ($n = 37$, 25%) em até um ano após o transplante. Estudo desenvolvido no Irã com pacientes antes e após o transplante verificou que os níveis de depressão foram menores após o transplante ($p = 0,008$), porém a ansiedade não sofreu diferenças significantes antes e após o transplante ($p = 0,642$) (BAGHERNEZHAD *et al.*, 2020).

Ahmed *et al.* (2022) e Carbone *et al.* (2013) citam diminuição do domínio emocional e humor, afirmando que os pacientes transplantados, mesmo após o procedimento, ainda continuam com incertezas, principalmente relacionadas a rejeição do órgão, efeitos adversos da terapia imunossupressora, intensidade de consultas e exames, bem como a incerteza de retorno a qualidade de vida.

A grande maioria dos estudos incluídos encontrou associações da fadiga e qualidade do sono dos pacientes. Estudo recente realizado com transplantados hepáticos

afirma que um quarto de sua amostra (65 estudos incluídos) apresentou sintomas de insônia após um ano de procedimento (BIYYALA *et al.*, 2023).

Corroborando com este achado, Cordoza e colaboradores (2021) realizaram uma revisão sistemática recente com pacientes transplantados de órgãos sólidos e afirmam que a variação de sono foi de 8 a 80% variando entre má qualidade do sono, insônia, distúrbios do sono ou insatisfação com o sono. Fatores que influenciaram esse achado nesta população foram os medicamentos (imunossupressores e corticosteróides), sintomas associados (fadiga, dor, dispneia etc.) e algumas condições incidentes após o transplante (diabetes, obesidade etc.).

Independente do momento pós transplante, tais fatores citados (incluindo fatores psicológicos) podem alterar a qualidade do sono em geral, através da interferência no tempo para adormecer e aumentando a frequência de despertares noturnos (WU *et al.*, 2020).

Os achados sobre o suporte social citados neste estudo são contrários ao relatado na literatura, pois em um estudo transversal realizado na China com transplantados hepáticos mostram que o apoio social está relacionado negativamente à fadiga, significando que pacientes que possuem um maior apoio social, desenvolvem níveis menos elevados de fadiga. Além disso, esses pacientes são mais propensos a aderirem ao tratamento e se reintegrarem à sociedade, ajudando no bom funcionamento social do indivíduo (Zhang *et al.*, 2022).

Akbas *et al.* (2021) afirmam que o apoio social é importante para o controle da fadiga física e mental, ajudando na manutenção de comportamentos positivos ao tratamento, aumentando a autoeficácia e a autoconfiança para o melhor enfrentamento de sintomas.

Como visualizado pelos resultados apresentados, também ocorreu um conflito em relação aos achados dos autores no tocante a correlação entre a ocorrência e a presença da fadiga e a falta de atividades físicas após o transplante.

Berg-Emons *et al.* (2016), ao realizarem uma proposta de intervenção para fadiga em pacientes com pelo menos 1 anos após pós-transplante de fígado a partir de um programa de 12 semanas de atividades físicas ajustadas de forma individual com escalonamento progressivo ao longo do programa, verificaram melhora clínica e significância estatística em relação a diminuição da pontuação dos três questionários (FSS, *Visual Analog Scale* e *Fatigue Severity Subscale of the Checklist Individual Strength*, respectivamente $p=0,014$, $p=0,043$, $p=0,007$), apresentando a possibilidade de

um tratamento não-farmacológico. Todavia, é importante salientar a baixa quantidade de participantes (18 participantes com média de idade de 51 anos) e a falta de um grupo controle, dificultando a generalização dos achados.

Semelhante aos achados da presente revisão, Fazekas *et al.* (2021), em seu estudo realizado na Áustria com 150 pacientes ambulatoriais, afirmaram que pacientes em aposentadoria precoce, licença médica ou desempregados sofriam com menor funcionalidade física comparados aos pacientes empregados ($p=0,027$), em concordância com os achados de Cao *et al.* (2020), que visualizaram dificuldade em retornar ao trabalho pós-transplante devido principalmente à fadiga, especialmente para empregos com demandas laborais primariamente físicas.

Nos achados sobre a fadiga, todos os estudos citam a maior ocorrência de fadiga em transplantados hepáticos comparados à população geral, diferindo apenas em qual área é a mais afetada (física, mental, atividades de vida diária etc.). Tais achados corroboram com o estudo realizado por Benzing e colaboradores (2017) realizado com transplantados hepáticos e renais, o qual compara os índices de fadiga de ambos com a população em geral, verificando o maior índice nos mesmos. Este estudo não traz diferenciação entre transplantados hepáticos e renais quando comparados o nível de fadiga, mostrando a não influência do órgão transplantado na fadiga.

Em outro estudo realizado por Zhang *et al.* (2022) em uma população de transplantados hepáticos de meia idade na China, os autores afirmaram que de 210 pacientes incluídos no estudo, um total de 126 (60%) participantes da amostra apresentou algum nível de fadiga (pontuação média de intensidade de fadiga ≥ 3 no FSI). Dentre as áreas mais afetadas, a fadiga interferiu mais intensamente nos níveis gerais de atividade e menos na capacidade de tomar banho e vestir-se. Tal dado é contraditório, pois se a fadiga interfere em níveis gerais de atividades, da mesma forma deveria afetar nas atividades cotidianas.

Dessa forma, a origem da fadiga ainda é incerta, sendo considerada multifatorial. Autores afirmam que a fadiga envolve contribuições do sistema nervoso central com uma consequência direta da colestase e mediadores da inflamação e sistema motor periférico com uma disfunção autonômica com alteração energética a nível celular muscular e capacidade de recuperação do exercício (incluindo atividades simples), mostrando não estar ligada diretamente apenas à doença hepática (Benzing, 2017).

Destarte, é necessário citar a contribuição dos efeitos causados pelo regime imunossupressor, como perda de peso, diarreia, diabetes, insuficiência renal e outros,

afetando diretamente a ocorrência de fadiga devido a perda de eletrólitos e nutrientes (CARBONE *et al.*, 2017).

Além do exposto, associações com alterações do sono, ansiedade e depressão são citadas, porém não se tem um consenso se a fadiga interfere nesses ou vice-versa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fadiga é um problema multifatorial, com alta incidência e impacto na qualidade de vida dos transplantados hepáticos, influenciando atividades de vida diária, função social e retorno às atividades trabalhistas, de lazer e, conseqüentemente, no melhor retorno à qualidade de vida.

Este estudo realizou uma análise da literatura dos fatores etiológicos e de risco para a ocorrência da fadiga nos transplantados hepáticos, verificando que o tempo pós-transplante, sexo feminino, apoio social, ansiedade, depressão, qualidade do sono e retorno as atividades diárias são possíveis fatores relacionados a casuística ou, em algum grau menor, afetando a incidência e severidade da fadiga, independente da sua presença no período pré-transplante. Porém, não foi possível a certificação concreta se a fadiga é influenciada por tais fatores ou vice-versa.

É importante destacar a baixa quantidade de artigos, tempo de publicação, falta de metodologias longitudinais e ensaios clínicos randomizados e a impossibilidade da realização de meta-análises como limitações desse estudo.

Destarte, é necessário o conhecimento dos fatores envolvidos na fadiga para que o profissional de saúde possa desenvolver um plano de cuidados fiel, baseado nas necessidades do paciente a fim de oferecer um cuidado humanizado e único, permitindo auxiliar da forma mais eficaz na manutenção da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ÅBERG, F. Quality of life after liver transplantation. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [S.L.], v. 46-47, 101684, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158471/>. Acesso em: 06 out. 2023.
- ADRIÃO, Y. B.; SILVA, M. R. A.; ARAUJO, A.; ARRUDA, S.; ALVES, P. H. Applicability of the medication level variability index (mlvi) in adult hepatic transplantation and association with graft rejection rates. **JBT J Bras Transpl.**, v. 24, n. 2, p. 6-10, 2021. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/12/9>. Acesso em: 16 fev. 2024.
- AHMED, O.; LEE, A.; VACHHARAJANI, N.; CHANG, S. H.; PARK, Y.; KHAN, A.; CHAPMAN, W.; DOYLE, M. B. M. Reviewing patient-reported outcomes 1 year after orthotopic liver transplantation. **J Am Coll Surg**, v. 235, n. 1, p. 69-77, 2022. https://journals.lww.com/journalacs/abstract/2022/07000/reviewing_patient_reported_outcomes_1_year_after.9.aspx. Acesso em: 10 fev. 2024.
- AKBAS, M.; SURUCU, S. G.; AKCA, E.; KOROGLU, C. O. Determination of the relationship between the fatigue and social support levels of cancer patients: a cross-sectional study. **Korean J Intern Med**, v. 36, suppl. 1, p. S207-S16, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527074/>. Acesso em: 13 fev. 2024.
- AMERICAN LIVER FOUNDATION. **Uma introdução para doadores e beneficiários**. 2023. Disponível em: <https://liverfoundation.org/pt/doencas-do-figado/tratamento/centro-de-informações-de-transplante-de-figado-de-doador-vivo/uma-introdução-para-doadores-e-receptores/>. Acesso em: 21 maio 2023.
- ARAÚJO, A. Y. C. C.; ALMEIDA, E. R. B.; LIMA, L. K. S.; SANDES-FREITAS, T. V.; PINTO, A. G. A. Declínio nas doações e transplantes de órgãos no Ceará durante a pandemia da COVID-19: estudo descritivo, abril a junho de 2020. **Epidemiologia & Serviços de Saúde**, Brasília, v. 30, n. 1, e2020754, p. 1-7, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1142940>. Acesso em: 19 out. 2023.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes**: dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/junho 2023. São Paulo: ABTO, 2023. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/08/RBT-2023-Semestre-1-Populacao.pdf>. Acesso em: 02 set. 2023.
- BAGHERNEZHAD, M.; MANI, A.; AYOOBZADEHSIHIRAZI, A.; ROOZBEH, J.; ZARE, M.; NIKEGHBALIAN, S.; MALEK-HOSSEINI, S. A.; GHOLAM, S.; BAZARGAN-HEJAZI, S. Psychologic evaluation in liver transplantation: assessment of psychologic profile of end-stage liver disease patients before and after transplant. **Exp Clin Transplant**, v. 18, n. 3, p. 339-344, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292684/>. Acesso em: 29 jan. 2024.
- BENZING, C. *et al.* Fatigue after liver transplant and combined liver and kidney transplant. **Exp Clin Transplant**, v. 15, n. 4, p. 437-444, 2017. Disponível em:

http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?year=2017&volume=15&issue=4&supplement=0&makale_no=0&spage_number=437&content_type=FULL%20TEXT. Acesso em: 05 fev. 2024.

BERG-EMONS, R. J. G.; GINNEKEN, B. T. K.; NOOIJEN, C. F. J.; METSELAAR, H. J.; TILANUS, H. W.; KAZEMIER, G.; STAM, H. J. Fatigue after liver transplantation: effects of a rehabilitation program including exercise training and physical activity counseling. **Phys Ther**, v. 94, n. 6, p. 857-865, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557657/>. Acesso em: 29 jan. 2024.

BERG-EMONS, R.; KAZEMIER, G.; GINNEKEN, B.; NIEUWENHUIJSEN, C.; TILANUS, H.; STAM, H. Fatigue, level of everyday physical activity and quality of life after liver transplantation. **Journal Of Rehabilitation Medicine**, [S.L.], v. 38, n. 2, p. 124-129, 2006. Disponível em: <https://medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.1080/16501970500338771>. Acesso em: 10 set. 2023.

BIYYALA, D.; JOSEPH, R.; VARADHARAJAN, N.; KRISHNAMOORTHY, Y. MENON, V. Incidence and prevalence of depression, anxiety, and insomnia symptoms among adult liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. **General Hospital Psychiatry**, v. 80, p. 26-34, 2023.

BRASIL Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017a. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. **Diário Oficial da União**: seção 1, nº 201, p. 2. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/2017/decreto-9175-18-outubro-2017-785591-publicacaooriginal-153999-pe.html>. Acesso em: 02 ago. 2023.

BRASIL. **Brasil é o segundo maior transplantador de órgãos do mundo**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/fevereiro/brasil-e-o-segundo-maior-transplantador-de-orgaos-do-mundo>. Acesso em: 10 out. 2023.

BRASIL. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e da outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 135, n. 25, p. 2191. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19434.htm. Acesso em: 04 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf. Acesso em: 07 nov. 2023.

BRASIL. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017b. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, seção 1, supl., p. 288. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. Acesso em: 02 ago. 2023.

BRASIL. Portaria nº 2.049, de 9 de agosto de 2019. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para atualizar o Anexo 10 do Anexo I do regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, seção 1, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2019/prt2049_12_08_2019.html#:~:text=Alterar%20a%20Portaria%20de%20Consolida%20do%20Sistema%20Nacional%20de%20Transplantes. Acesso em: 10 jan. 2024.

BRASIL. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, seção 1, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html. Acesso em: 28 ago. 2023.

CANTO, G. L.; STEFANI, C. M.; MASSIGNAN, C. (org.). **Risco de viés em revisões sistemáticas**: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/>. Acesso em: 26 out. 2023.

CAO, C.; HALEGOUA-DEMARZIO, D.; GUIRGUIS, S.; CHEN, C.; FENKEL, J. M.; HERRINE, S. Employment and patient satisfaction after liver transplantation. **Journal of Clinical Translation Hepatology**, [S.L.], v. 8, n. 3, p.299-303, 2020. Disponível em: <https://www.xiahepublishing.com/2310-8819/ArticleFullText.aspx?sid=2&id=10.14218%2fJCTH.2020.00010>. Acesso em: 10 set. 2023.

CARBONE, M.; BUFTON, S.; MONACO, A.; GRIFFITHS, L.; JONES, D. E.; NEUBERGER, J. M. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. **Journal of Hepatology**, v. 59, p. 490-494, 2013.

CEARÁ. Secretaria Estadual de Saúde. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2023. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/rede-sesa/centraldetransplantes/transplantesdeorgaosetecidos/>. Acesso em: 02 out. 2023.

CHEN, X.; ZHANG, Y.; YU, J. Symptom experience and related predictors in liver transplantation recipients. **Asian Nursing Research**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 8-14, 2021. Disponível em: [https://www.asian-nursingresearch.com/article/S1976-1317\(20\)30090-6/fulltext](https://www.asian-nursingresearch.com/article/S1976-1317(20)30090-6/fulltext). Acesso em: 06 set. 2023.

COCHRANE (org.). **RoB 2**: a revised cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2023. Disponível em: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>. Acesso em: 18 set. 2023.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). **Resolução COFEN 358/2009**. Dispõe sobre a Sistematização da Assistência de Enfermagem e a implantação do Processo de Enfermagem em ambientes, públicos ou privados, em que ocorre o cuidado de profissional de enfermagem, e dá outras providências. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/resoluo-cofen-3582009/>. Acesso em: 11 ago. 2023.

ELSEVIER. **Scopus**. 2023. Disponível em:
https://www.elsevier.com/products/scopus?dgcid=RN_AGCM_Sourced_300005030.
Acesso em: 20 nov. 2023.

FAZEKAS, C.; KNIEPEISS, D.; AROLD, N.; MATZER, F.; WAGNER-SKACEL, J.; SCHEMMER, P. Health-related quality of life, workability, and return to work of patients after liver transplantation. **Langenbecks Arch Sur**, v. 406, n. 6, p. 1951-1961, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481138/>. Acesso em: 15 jan. 2024.

FERREIRA, A. M.; ROCHA, E. N.; LOPES, C. T.; BACHION, M. M.; LOPES, J. L.; BARROS, A. L. B. L. Diagnósticos de enfermagem em terapia intensiva: mapeamento cruzado e taxonomia da NANDA-I. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 69, n. 2, p. 307-315, 2016. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/reben/a/bRjjGMhrXkTPpVzqFcpnCbp/#>. Acesso em: 06 set. 2023.

FRANCISCO, B. M. S. B.; DONALISIO, M. R.; BARROS, M. B. A.; CESAR, C. L. G.; CARANDINA, L.; GOLDBAUM, M. Medidas de associação em estudo transversal com delineamento complexo: razão de chances e razão de prevalência. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, n. 3, p. 347-355, 2008. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/qkzMnXbF57STX5Mmhsdk7tK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 jan. 2024.

FREITAS, A. C. T.; RAMPIM, A. T.; NUNES, C. P.; COELHO, J. C. U. Impacto do MELD sódio na lista de espera para transplante hepático. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 32, n. 3, e1460, 2019. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abcd/a/SG4xBbqf4pXyhfMm3FYt3ZJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 fev. 2024.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 23, n. 1, 183-184, 2014. Disponível em:
<http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v23n1/v23n1a18.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2023.

GOEDENDORP, M. M.; HOITSMA, A. J.; BLOOT, L.; BLEIJENBERG, G.; KNOOP, H. Severe fatigue after kidney transplantation: a highly prevalent, disabling and multifactorial symptom. **Transpl Int**, v. 26, n. 10, p. 1007-1015, 2013. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23952141/>. Acesso em: 04 fev. 2024.

GOMES, M. J. A.; ROSA, F. R. P. A. C.; CUNHA, I. A. M. F.; FARIA, R. S. B. Principais complicações pós-transplante hepático: uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, e29512240349, 2023.

HANN, D. M.; DENNISTON, M. M.; BAKER, F. Measurement of fatigue in cancer patients: further validation of the Fatigue Symptom Inventory. **Quality of Life & Research**, v. 9, p. 847-854, 2000.

HENZ, F.; FIN, L.; TIGGEMANN, C. L. Associação entre a força muscular e a capacidade cardiorrespiratória com a fadiga de mulheres. **Arq. Ciências Saúde UNIPAR**, v. 25, n. 1, p. 19-24, 2021. Disponível em:

<https://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/7834/4068>. Acesso em: 04 jan. 2024.

HERDMAN, T. H.; KAMITSURU, S.; LOPES, C. T. **Nursing diagnoses**: definition and classification 2021-2023. 12 ed. Nova York: Thieme Medical Publishers, 2021.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 11, p. 1539-1558, jun. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111919/>. Acesso em: 24 nov. 2023.

HOCHMAN, B.; NAHAS, F.X.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; FERREIRA, L. M. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, suppl. 2, p. 2-9, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/acb/a/bHwp75Q7GYmj5CRdqsXtqbj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 jan. 2024.

HONG, K.; KIM, H.; LEE, J.; LEE, K.; YI, N.; LEE, H.; CHOI, Y.; SUH, S.; HONG, S.; YOON, K.; KIM, H.; SUH, K. Fatigue and related factors after live transplantation. **Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery**, Coréia, v. 19, n. 4, p. 149-153, nov. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683918/>. Acesso em: 08 ago. 2023.

KALAITZAKIS, E.; JOSEFSSON, A.; CASTEDAL, M.; HENFRIDSSON, P.; BENGTTSSON, M.; HUGOSSON, I.; ANDERSSON, B.; BJÖRNSSON, E. Factors related to fatigue in patients with cirrhosis before and after liver transplantation. **Clin Gastroenterol Hepatol.**, v. 10, p. 174-181, 2012. Disponível em: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(11\)00811-1/pdf#:~:text=Psycho%2D%20logical%20distress%2C%20severity%20of,received%20liver%20transplants%20for%20cirrhosis](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(11)00811-1/pdf#:~:text=Psycho%2D%20logical%20distress%2C%20severity%20of,received%20liver%20transplants%20for%20cirrhosis). Acesso em: 03 fev. 2024.

KANG, S. H.; CHOI, Y.; HAN, H.; YOON, Y.; CHO, J. Y.; KIM, S., *et al.* Fatigue and weakness hinder patient social reintegration after liver transplantation. **Clinical And Molecular Hepatology**, v. 24, n. 4, p. 402-408, 2018. Disponível em: <https://www.e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2018.0028>. Acesso em: 06 out. 2023.

KOTARSKA, K.; WUNSCH, E.; KEMPIŃSKA-PODHORODECKA, A.; RASZEJA-WYSZOMIRSKA, J.; BOGDANOS, D. P.; WÓJCICKI, M.; MILKIEWICZ, P. Factors affecting health-related quality of life and physical activity after liver transplantation for autoimmune and nonautoimmune liver diseases: a prospective, single centre study. **J Immunol Res**, v. 2014, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987938/>. Acesso em: 29 jan. 2024.

KRENZIEN, F. *et al.* The elderly liver transplant recipients: anxiety, depression, fatigue and life satisfaction. **Z Gastroenterol**, v. 55, p. 557-563, 2017.

KUNRATH, C. A.; CARDOSO, F. S. L.; CALVO, T. G.; COSTA, I. T. Mental fatigue in soccer: a systematic review. **Rev Bras Med Esporte**, v. 26, n. 2, p. 172-178, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/Dg9XwsYgLQBKHQgRrpqqgvk/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 16 fev. 2024.

LIMA-COSTA, M. F.; ARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v12n4/v12n4a03.pdf>. Acesso em: 07 jan. 2024.

LIN, X.; TENG, S.; WANG, L.; ZHANG, J.; SHANG, Y.; LIU, H.; ZANG, Y. Fatigue and its associated factors in liver transplant recipients in Beijing: a cross-sectional study. **BMJ**, v. 7, n. 2, p. 1-8, 2017. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/2/e011840.full.pdf>. Acesso em: 28 out. 2023.

LOGEION: Filosofia da informação, v. 6, n. 1, p. 57-73, 2019. Disponível em: <http://revista.ibict.br/fiinf/article/view/4835/4187>. Acesso em: 04 jan. 2024.

LOPES, J.; ARAÚJO, H. A. G. O.; SMAILI, S. M. Brazilian version of the Multidimensional Fatigue Inventory for Parkinson's disease. **Fisioter. mov.**, v. 33, e003362, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fm/a/WnHBpm7QcNbQLYdb9Qp5fzb/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 16 jan. 2024.

LOPES, M. V. O.; SILVA, V. M.; ARAÚJO, T. L. Methods for establishing the accuracy of clinical indicators in predicting nursing diagnoses. **International Journal of Nursing Knowledge**, v. 23, n. 3, p. 134-139, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.2047-3095.2012.01213.x>. Acesso em: 19 set. 2023.

LOPES, M. V. O.; SILVA, V. M.; ARAÚJO, T. L. Validação de diagnósticos de enfermagem: desafios e alternativas. **Rev Bras Enferm**, v. 66, n. 5, p. 649-655, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/bvDgnVLxRNxFXnvHYNWxsRD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 dez. 23.

MACHADO, S. K. K.; ADAMY, E. K.; PERTILLE, F.; ARGENTA, C.; SILVA, C. B.; VENDRUSCOLO, C. Aplicabilidade do processo de enfermagem na atenção hospitalar: interface com as melhores práticas. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 12, p.1-18, 2022. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/64972/pdf>. Acesso em: 28 nov. 2023.

MARANDOLA, P. G.; MATOS, S. S.; DE MATTIA, A. L.; ROCHA, A. D. M.; SILVA, J. S.; RESENDE, M. K. B. Consulta de enfermagem ao paciente em pré-transplante de fígado: elaboração de um protocolo. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, Minas Gerais, v. 1, n. 3, p. 324-331, jul./set. 2011. Disponível em: <http://www.seer.ufsj.edu.br/recom/article/view/62/194>. Acesso em: 03 ago. 2023.

MARINHO, A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 22, n. 10, p. 2229-2239, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/D579DPWHMHh3nL5gc9LS7RB/?lang=pt#>. Acesso em: 26 out. 2023.

MARQUES FILHO, J. M. V. **Revisão sistemática da influência do sono na aquisição de habilidades motoras em crianças sem transtorno cognitivo e/ou motor**. 2023. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/72410/1/2023_dis_%20jmvmarquesfilho.pdf. Acesso em: 21 nov. 2023.

MEIRELLES JÚNIOR, R. F. *et al.* Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas. **Einstein**, v. 13, n. 1, p. 149-152, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/3Y5prPszrQg8DYQbdQLVwNs/?lang=pt#>. Acesso em: 15 fev. 2024.

MELKI, C. R.; FERNANDES, J. L. R.; LIMA, A. S. Critério MELD na fila de transplantes: impacto na mortalidade geral e por grupos diagnósticos. **Brazilian Journal of Transplantation**, São Paulo, v. 25, n. 2, e0722, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/download/454/459>. Acesso em: 07 set. 2023.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção de estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 28, e20170204, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/HZD4WwnbqL8t7YZpdWSjypj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 jan. 2024.

MOOLA, S.; MUNN, Z.; TUFANARU, C.; AROMATARIS, E.; SEARS, K.; SFETC, R.; CURRIE, M.; LISY, K.; QURESHI, R.; MATTIS, P.; MU, P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *In*: AROMATARIS, E, MUNN, Z. (ed.). **JBIManual for Evidence Synthesis**. [S.l.]: JBI, 2020. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4687372/Chapter+7%3A+Systematic+reviews+of+etiology+and+risk>. Acesso em: 10 nov. 2023.

MOTA, D. D. C. F.; CRUZ, D. A. L. M.; PIMENTA, C. A. M. Fadiga: uma análise do conceito. **Acta Paul. Enferm**, v. 18, n. 3, p. 285-293, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/QCpDw9L3jF8RYJjKsG8LDrL/#>. Acesso em: 06 fev. 2024.

MSD. **Manual MSD: transplante de fígado**. 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/imunologia-dist%C3%BArbios-al%C3%A9rgicos/transplante/transplante-de-f%C3%ADgado>. Acesso em: 10 set. 2023.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **About PMC**. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/about/intro/>. Acesso em: 23 set. 2023.

NEUBERGER, J. Follow-up of liver transplant recipients. **Best Practice & Research Clinical Gastrology**, v. 46-47, p. 1-8, jun./ago. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691820300172>. Acesso em: 18 ago. 2023.

OLIVOTO, R. R.; DOTTA, A. L.; MENDES, J. C.; TABORDA, D. S. Fadiga: revisão integrativa com base nos conceitos de fisiologia, bioquímica e biofísica. **Reabilitacao e Saúde**, v. 22, n. 43, p. 35-51, 2020. Disponível em:

<https://www.metodista.br/revistas/revistas-ipa/index.php/RS/article/view/906>. Acesso em: 08 fev. 2024.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. **Methodology**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919275/>. Acesso em: 08 jan. 2024.

PAGE, M. J.; MOHER, D.; BOSSUYT, P.; BOUTRON, I.; HOFFMAN, T. C.; MULROW, C. D. PRISMA 2020 explanation and elaboration: update guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n160, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160>. Acesso em: 28 nov. 2023.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento físico e ao desempenho**. 9a. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2017.

PUETZ, T. W.; HERRING, M. P. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 43, n. 2, p. e1-e24, ago. 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749379712003364>. Acesso em: 16 out. 2023.

RAMIREZ, A. O.; KEENAN, A.; KALAU, O.; WORTHINGTON, E.; COHEN, L.; SINGH, S. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. **BMC Neurol.**, v. 21, n. 1, 468, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8638268/pdf/12883_2021_Article_2396.pdf. Acesso em: 10 fev. 2024.

RIBEIRO, M. F. M.; SILVA, G. B. S. Avaliação de fadiga em adultos com esclerose múltipla. **Rev. Bras. Pesq. Saúde**, v. 21, n. 4, p. 118-126, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/31022>. Acesso em: 19 jan. 2024.

RIEGEL, F.; CROSSETTI, M. G. O.; MARTINI, J. G.; NES, A. A. G. A teoria de Florence Nightingale e suas contribuições para o pensamento crítico holístico na enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, n. 2, p. 1-5, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/hLkJwbxtP5hGFPJSpzP9RMd/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 ago. 2023.

ROBERGS, R. A. Exercise-induced metabolic acidosis: Where do the protons come from? *Sportscience*, v. 5, n. 2, p. 1–20, 2001. Disponível em: <http://sportsci.org/jour/0102/rar.pdf>.

RODRIGUES-FILHO, E. M.; FRANKE, C. A.; JUNGES, J. R. Transplante de fígado e alocação dos órgãos no Brasil: entre rawls e o utilitarismo. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 11, p. 2-12, 8 nov. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/tcHMSBLLZv9FqCDMB9DQs9r/?lang=pt>. Acesso em: 04 set. 2023.

SCHEFFER, D. L.; AGUIAR JUNIOR, A. S.; LATINI, A. Fadiga e prática de atividade física na doença de Parkinson: revisão de literatura. **Arq. Ciênc. Saúde**, v. 25, n. 1, p. 13-17, 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046566/a6.pdf>. Acesso em: 16 fev. 2024.

SCHWARZ, R.; KRAUSS, O.; HINZ, A. Fatigue in the general population. **Onkologie**, v. 26, n. 2, p. 140-144, 2003. Disponível em: <https://karger.com/onk/article-abstract/26/2/140/244035/Fatigue-in-the-General-Population?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 05 fev. 2024.

SILVA, J. M. S.; CARDOSO, V. C.; ABREU, K. E.; SILVA, K. S. A feminização do cuidado e a sobrecarga da mulher-mãe na pandemia. **Revista Feminismos**, v. 8, n. 3, p. 149-161, 2020.

SILVA, N. C. C.; MEKARO, K. S.; SANTOS, R. I. O.; UEHARA, S. C. S. A. Conhecimento e prática de promoção da saúde de enfermeiros da estratégia saúde da família. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 73, n. 5, p. 1-9, 2020.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/reben/a/zHjjstjKpqMbr4SDYt3g83G/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em: 21 nov. 2023.

SILVA, R. A. **Revisão sistemática dos fatores causais baixa autoestima em indivíduos com acidente vascular encefálico**. 2019. 112 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza, 2019. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/56618/3/2019_tese_rasilva.pdf. Acesso em: 24 dez. 2023.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SMETS, E. M.; GARSSSEN, B.; BONKE, B.; HAES, J. C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. **J Psychosom Res.**, v. 39, n. 3, p. 315-25, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7636775/>. Acesso em: 03 jan. 2024.

STEIN, K. D.; MARTIN, S. C.; HANN, D. M.; JACOBSEN, P. B. A multidimensional measure of fatigue for use with cancer patients. **Cancer Practice**, v. 6, n. 3, p. 143-152, 1998.

VAN GINNEKEN, B. T. J.; BERG-EMONS, R. J. G.; KAZEMIER, G.; METSELAAR, H. J.; TILANUS, H. W.; STAM, H. J. Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation. **European Journal of Applied Physiology**, Sérvia, v. 100, n. 3, p. 345-353, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17364193/>. Acesso em: 04 set. 2023.

VRIJKOTTE, S.; MEEUSEN, R.; VANDERVAEREN, C.; BUYSE, L.; CUTSEN, J.; PATTYN, N.; ROELANDS, B. Mental Fatigue and Physical and Cognitive Performance during a 2-bout exercise test. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 13, n. 4, p. 510-516, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952829/>. Acesso em: 16 fev. 2024.

WU, D. A.; *et al.* Recipient Comorbidity and Survival Outcomes After Kidney Transplantation: A UK-wide Prospective Cohort Study. **Transplantation**, v. 104, n. 6, p. 1246-1255, 2020. Disponível em:

https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2020/06000/recipient_comorbidity_and_survival_outcomes_after.26.aspx. Acesso em: 24 jan. 2024.

YANG, L. S.; SHAN, L. L.; SAXENA, A.; MORRIS, D. L. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. **Liver International**, v. 34, n. 9, p. 1298-1313, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12553>. Acesso em: 01 out. 2023.

ZHANG, D.; WEI, J.; LI, X. The mediating effect of social functioning on the relationship between social support and fatigue in middle-aged and young recipients with liver transplant in China. **Front Psychol.**, v. 13, 895259, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9382128/>. Acesso em: 04 fev. 2024.

ZHANG, P.; LIU, X. L.; LI, X.; YANG, J. H.; ZHANG, R. M. Association between the fatigue and sleep quality of kidney transplant recipients. **J Nerv Ment Dis**, v. 211, n. 1, p. 23-28, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926188/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

ZHANG, Y.; JIN, F.; WEI, X.; JIN, Q.; XIE, J.; PAN, Y.; SHEN, W. Chinese herbal medicine for the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 1-36, 29 set. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.958005/full>. Acesso em: 18 set. 2023.

APÊNDICE I – INSTRUMENTO PARA ORGANIZAÇÃO E COLETA DE DADOS

Características Gerais				
Autor				
Ano				
Periódico				
Método/Características do Estudo				
Desenho do estudo				
Cenário				
Participantes	Idade	Sexo	Amostra	Local
	Diagnósticos			
	Medidas de associação			
	Outras características			
Duração				
Exposição de Interesse				
Métodos de análise dos dados				
Resultados				
Resultados relacionados a Fadiga				
Outros achados				
Conclusão dos Estudos				
Considerações Finais				

ANEXO I – PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS

1. * Review title.
2. Original language title.
3. * Anticipated or actual start date.
4. * Anticipated completion date.
5. * Stage of review at time of this submission.

The review has not yet started:

Preliminary searches

Piloting of the study selection process

Formal screening of search results against eligibility criteria

Data extraction

Risk of bias (quality) assessment

Data analysis

6. * Named contact.

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

7. * Named contact email.
8. Named contact address
9. Named contact phone number.
10. * Organisational affiliation of the review.

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations.
12. * Funding sources/sponsors.

Grant number(s)

13. * Conflicts of interest.
14. Collaborators.

15. * Review question.
16. * Searches.
17. URL to search strategy.
18. * Condition or domain being studied.
19. * Participants/population.
20. * Intervention(s), exposure(s).
21. * Comparator(s)/control.
22. * Types of study to be included.
23. Context.
24. * Main outcome(s).

Measures of effect

26. * Data extraction (selection and coding).
27. * Risk of bias (quality) assessment.
28. * Strategy for data synthesis.
29. * Analysis of subgroups or subsets.
30. * Type and method of review.

Type of review

Cost effectiveness

Diagnostic

Epidemiologic

Individual patient data (IPD) meta-analysis

Intervention

Living systematic review

Meta-analysis

Methodology

Narrative synthesis

Network meta-analysis

Pre-clinical

Prevention

Prognostic

Prospective meta-analysis (PMA)

Review of reviews

Service delivery

Synthesis of qualitative studies

Systematic review

Other

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

Blood and immune system

Cancer

Cardiovascular

Care of the elderly

Child health

Complementary therapies

COVID-19

Crime and justice

Dental

Digestive system

Ear, nose and throat

Education

Endocrine and metabolic disorders

Eye disorders

General interest

Genetics

Health inequalities/health equity

Infections and infestations

International development

Mental health and behavioural conditions

Musculoskeletal

Neurological

Nursing

Obstetrics and gynaecology

Oral health

Palliative care

Perioperative care

Physiotherapy

Pregnancy and childbirth

Public health (including social determinants of health)

Rehabilitation

Respiratory disorders

Service delivery

Skin disorders

Social care

Surgery

Tropical Medicine

Urological

Wounds, injuries and accidents

Violence and abuse

31. Language.

32. * Country.

- 33. Other registration details.
- 34. Reference and/or URL for published protocol.
- 35. Dissemination plans.
- 36. Keywords.
- 37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.
- 38. * Current review status.
- 39. Any additional information.
- 40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

ANEXO II – JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS-SECTIONAL STUDIES

Reviewer_____Date_____

Author_____Year_____Record Number_____

	JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies	Yes	No	Unclear	Not applicable
	JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies	Yes	No	Unclear	Not applicable
1	Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	☐	☐	☐	☐
2	Were the study subjects and the setting described in detail?	☐	☐	☐	☐
3	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
4	Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	☐	☐	☐	☐
5	Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
6	Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
7	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
8	Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo III – CHECK-LIST PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	