



Avaliação da fadiga utilizando a Escala de Identificação e Consequências da Fadiga em pacientes com câncer de pulmão

Ingrid Correia Nogueira^{1,2}, Amanda Souza Araújo^{1,2}, Maria Tereza Morano^{1,2,3}, Antonio George Cavalcante¹, Pedro Felipe de Bruin¹, Johana Susan Paddison⁴, Guilherme Pinheiro da Silva^{1,3}, Eanes Delgado Pereira^{1,2}

1. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.
2. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
3. Universidade de Fortaleza – UNIFOR – Fortaleza (CE) Brasil.
4. Wellington Regional Hospital, Newtown, Wellington, New Zealand.

Recebido: 18 fevereiro 2016.

Aprovado: 14 julho 2016.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as propriedades da Escala de Identificação e Consequências da Fadiga (EICF) em pacientes com câncer de pulmão (CP), analisando a intensidade da fadiga e fatores associados. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes com CP, atendidos em um hospital-escola no Brasil, que preencheram a EICF. Pacientes com doenças cardíacas crônicas (DCC) e controles saudáveis, pareados por idade e sexo, também preencheram a escala. Inicialmente, uma versão brasileira da escala foi aplicada a 50 pacientes com CP por dois entrevistadores independentes; para testar a reprodutibilidade, ela foi reaplicada aos mesmos pacientes. No momento basal, os pacientes com CP realizaram espirometria e teste de caminhada de seis minutos, bem como preencheram a *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) e *Fatigue Severity Scale* (FSS). O estado inflamatório foi avaliado pelos níveis de proteína C reativa (PCR) no sangue. Para validar a EICF, avaliamos as correlações entre as pontuações na mesma e essas variáveis. **Resultados:** A amostra foi composta por 50 pacientes em cada grupo (CP, DCC e controle). No grupo CP, os coeficientes de correlação intraclasse para confiabilidade intra e interobservador para as variáveis resumidas da EICF variaram de 0,94 a 0,76 e de 0,94 a 0,79, respectivamente. A EICF apresentou excelente consistência interna, e as disposições gráficas de Bland-Altman demonstraram boa confiabilidade teste-reteste. A EICF apresentou correlações significativas com as pontuações na FSS, HADS e SF-36, bem como com os níveis de PCR. As médias das pontuações na EICF do grupo CP diferiram significativamente das dos grupos DCC e controle. **Conclusões:** A EICF é um instrumento válido e confiável para a avaliação de pacientes com CP, nos quais depressão, qualidade de vida e níveis de PCR parecem estar significativamente associados à fadiga.

Descritores: Fadiga; Neoplasias pulmonares; Avaliação de sintomas.

INTRODUÇÃO

A fadiga é uma queixa subjetiva de pacientes com diversas doenças crônicas e pode afetar o desempenho no trabalho e as atividades de vida diária, bem como as responsabilidades sociais e familiares.⁽¹⁾ A fadiga relacionada ao câncer estaria na faixa de 70-80%.⁽¹⁻³⁾ A fadiga mais grave é relatada entre pacientes com câncer de pulmão (CP) e persiste por vários meses ou anos após o término do tratamento, tendo grande impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes.⁽⁴⁻⁷⁾

A patogênese da fadiga relacionada ao câncer é pouco compreendida. Na tentativa de explicar a fadiga, foram desenvolvidos modelos baseados tanto em aspectos fisiológicos quanto psicológicos. Os mecanismos envolvem efeitos do câncer ou de seu tratamento no sistema nervoso central, metabolismo energético muscular, sono/ritmos circadianos,^(8,9) mediadores de inflamação,⁽¹⁰⁾ estresse,⁽¹⁰⁾ ativação imune⁽¹¹⁾ e alterações hormonais relacionadas a efeitos no eixo hipotálamo-hipofisário.⁽¹²⁻¹⁴⁾ A ativação imune tem sido associada a fadiga e depressão em

pacientes com câncer ou outras doenças crônicas.^(15,16) Por isso, uma melhor compreensão da fadiga relacionada ao CP e de sua correlação com biomarcadores, função física e parâmetros psicológicos é importante para permitir intervenções mais personalizadas.

A fadiga é também um dos sintomas mais frequentemente relatados por pacientes com doenças cardíacas crônicas (DCC). As causas de fadiga na insuficiência cardíaca incluem baixo débito cardíaco, baixa perfusão tecidual, anormalidades metabólicas musculares, anormalidades do sistema nervoso autônomo, efeitos descondicionantes e disfunção endotelial.^(17,18)

A fadiga é mais frequentemente avaliada por meio de questionários de autorrelato.⁽²⁻⁵⁾ A Escala de Identificação e Consequências da Fadiga (EICF) é um questionário abrangente e validado que identifica os níveis de energia dos pacientes e é apropriada para identificar as consequências tanto mentais quanto comportamentais da fadiga relacionada ao câncer.^(19,20) O objetivo deste estudo foi avaliar as propriedades de medida da EICF, bem

Endereço para correspondência:

Eanes Delgado Barros Pereira. Rua Professor Costa Mendes, 1608, 4º andar, CEP 60020-181, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel.: 55 85 3366-8054. Fax: 55 85 3366-8054. E-mail: eanes@fortalnet.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro parcial do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

como a intensidade da fadiga e os fatores associados, em pacientes com CP. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a fadiga utilizando a EICF em pacientes com CP. Como a EICF é um questionário de fadiga genérico, ela permite fazer comparações entre diferentes populações de pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com 50 pacientes consecutivos anteriormente diagnosticados com CP de células não pequenas (grupo CP) encaminhados ao ambulatório de um hospital-escola na cidade de Fortaleza (CE) para estadiamento e potencial tratamento cirúrgico. Foram excluídos os pacientes que não conseguiram compreender a escala, bem como aqueles com doenças neurológicas, vasculares ou musculoesqueléticas que limitassem sua capacidade de realizar o teste de caminhada de seis minutos (TC6). Além disso, dois outros grupos, pareados por idade e sexo, foram estudados para comparação: 50 pacientes com DCC recrutados do ambulatório de cardiologia do mesmo hospital-escola (grupo DCC); e 50 voluntários saudáveis de um centro comunitário local para idosos (grupo controle).

Todos os participantes com CP foram inicialmente avaliados para a determinação de parâmetros demográficos e clínicos relevantes. O estadiamento do CP foi obtido dos prontuários médicos dos pacientes. Todos os pacientes com CP foram submetidos a espirometria, realizaram o TC6, preencheram questionários/escalas (ansiedade e depressão, fadiga, sonolência diurna e qualidade de vida relacionada à saúde) e foram submetidos a dosagem sérica de proteína C reativa (PCR). Questionários específicos foram preenchidos em entrevista presencial por dois investigadores médicos. Estabeleceu-se um equivalente metabólico da PCR para a determinação da validade da EICF, pois levantamos a hipótese de que a fadiga estava associada a inflamação. Os participantes dos grupos DCC e controle preencheram a EICF apenas uma vez.

Ferramenta de pesquisa

A EICF é uma ferramenta de autorrelato com 31 itens que avalia cinco domínios de fadiga (sensação de fadiga, sensação de vigor, impactos na concentração, impactos na energia e impactos nas atividades diárias) e fornece duas pontuações resumidas: experiências de fadiga e impactos da fadiga.⁽¹⁹⁾

A pontuação de "experiências de fadiga" é a média das pontuações nas subescalas "sensação de fadiga", "sensação de vigor" e "impactos na concentração". A pontuação de "impactos da fadiga" é a média das pontuações nas subescalas "impactos na energia" e "impactos nas atividades diárias". Para os itens dos domínios "sensação de fadiga", "sensação de vigor", "impactos na energia" e "impactos na concentração", as âncoras são "Nunca" (pontuação = 0); e "Quase nunca", "Algumas vezes", "Várias vezes", "Muitas vezes" e "Sempre" (pontuação = 5). Para os itens do

domínio "atividades diárias", as âncoras são "Nunca" (pontuação = 0); e "Só ocasionalmente", "Às vezes, porém menos que o habitual", "Quase tão frequente como de costume" e "Como de costume" (pontuação = 4). Para dois itens da subescala "impactos na energia" ("Eu consegui muito pouco no dia a dia." e "Eu não tive energia para fazer as coisas que normalmente eu faço."), as pontuações são classificadas da seguinte forma: 0 = "Concordo plenamente"; 1 = "Concordo"; 2 = "Neutro"; 3 = "Discordo"; e 4 = "Discordo plenamente". As pontuações são expressas como uma porcentagem da máxima pontuação possível disponível para cada participante. Neste estudo, utilizamos a versão brasileira da EICF.

Processo de tradução

Primeiro, a versão em inglês da EICF foi traduzida para o português do Brasil, de forma independente, por dois dos investigadores. As duas traduções foram comparadas até se chegar a uma versão de consenso. Essa versão foi aplicada a uma pequena amostra de cinco pacientes com CP para avaliação da clareza e para garantir que nenhum dos termos ou situações do questionário fosse considerado obscuro ou de difícil compreensão. Essa versão brasileira foi então retrotraduzida para o inglês por um tradutor que não tinha conhecimento sobre a escala original. O autor da escala original avaliou a retrotradução, que foi discutida com os investigadores, e obteve-se então a versão final. A versão final (Anexo) foi aplicada aos participantes do presente estudo. O anexo encontra-se disponível no site do JBP (www.jornaldepneumologia/link).

Medidas

Para testar a confiabilidade interobservador da versão brasileira da EICF, o instrumento foi aplicado aos pacientes com CP duas vezes por dois avaliadores, com intervalo de 30 minutos, durante a primeira visita (V1). A segunda visita (V2) ocorreu 7 dias após a V1, e a EICF foi novamente aplicada aos mesmos pacientes por apenas um dos avaliadores para testar a confiabilidade intraobservador. Optamos por um intervalo de 7 dias porque era mais prático para os participantes que moravam fora da cidade de Fortaleza e para aqueles que tinham iniciado a quimioterapia. Um intervalo de 7 dias entre as visitas também foi utilizado em outros estudos de confiabilidade intraobservador.⁽²¹⁾ Todas as outras avaliações foram realizadas na V1.

A *Fatigue Severity Scale* (FSS)⁽²²⁾ é uma escala Likert de 7 pontos na qual 1 significa "Discordo plenamente" e 7 significa "Concordo plenamente". Pontuações mais altas indicam fadiga mais grave. No presente estudo, utilizamos a versão da FSS validada para uso no Brasil.⁽²³⁾

Sintomas de depressão e estados de ansiedade foram avaliados utilizando-se a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Essa escala é composta por 14 itens, dos quais 7 são voltados para a avaliação da ansiedade (subescala HADS-A) e 7, para a depressão (subescala HADS-D). Cada item pode ser pontuado de 0 a 3, sendo que a pontuação máxima em cada

subescala é de 21 pontos. Essa escala foi selecionada por ter sido especificamente desenvolvida para avaliar ansiedade e depressão em pacientes clinicamente enfermos; por isso, ela exclui itens relacionados a sintomas somáticos.⁽²⁴⁾ Utilizamos a versão da HADS validada para uso no Brasil.⁽²⁵⁾

O *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) é um questionário de estado de saúde autorrelatado. Ele consiste em oito pontuações escalares que são as somas ponderadas das questões em cada seção. Cada escala é diretamente transformada em um escala de 0-100 sob o pressuposto de que cada questão tem igual peso. Pontuações mais baixas indicam maior incapacidade. O SF-36 foi traduzido e adaptado para uso no Brasil.⁽²⁶⁾

A *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) é um instrumento simples e confiável que tem sido amplamente utilizado para medir a sonolência diurna; utilizamos a versão da ESS traduzida para o português e adaptada para uso no Brasil.⁽²⁷⁾ Os indivíduos são solicitados a classificar a probabilidade de adormecerem em uma escala crescente de probabilidade (de 0 a 3) para 8 situações diferentes nas quais a maioria das pessoas se encontra durante as atividades de vida diária. As pontuações para as oito questões são somadas para se obter um único número.⁽²⁸⁾

A espirometria foi realizada de acordo com Miller et al.⁽²⁹⁾ As medidas incluíram VEF₁, CVF e relação VEF₁/CVF. Os resultados foram comparados com valores de referência estabelecidos por Pereira et al.⁽³⁰⁾

O TC6 é um teste padronizado simples e prático para a avaliação da capacidade de exercício. A distância percorrida no TC6 (DTC6) é definida como a distância que o pacientes consegue percorrer rapidamente em uma superfície plana e rígida no período de seis minutos.⁽³¹⁾ O teste foi realizado em ambiente interno, em um corredor 30 m, reto e plano. Os participantes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível de uma extremidade à outra do corredor tantas vezes quanto possível. A DTC6 foi então medida.

Estatística

Os dados foram analisados estatisticamente com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Utilizamos análise descritiva e frequências para a avaliação das características da amostra. O teste H de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as pontuações da fadiga nos três grupos. Utilizamos o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para a análise de reprodutibilidade da aplicação e reaplicação da EICF (V1 vs. V2). O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as pontuações obtidas a partir da aplicação da EICF pelo mesmo avaliador em V1 e V2. As distribuições gráficas de Bland-Altman foram utilizadas para melhorar a visualização da confiabilidade teste-reteste obtida a partir das diversas aplicações da EICF. A consistência interna da EICF foi avaliada pelo coeficiente alfa de Cronbach. Para validar a EICF, utilizamos o teste de

correlação de Spearman para avaliar a força das correlações entre as pontuações na mesma e as obtidas na FSS, HADS, SF-36 e ESS, e também a DTC6, valores espirométricos e níveis de PCR. A correção de Bonferroni foi utilizada para comparações múltiplas para alterar o valor de p para um valor mais rigoroso a fim de reduzir a probabilidade de erro tipo I. O nível de significância adotado foi de 5%. O tamanho da amostra (50 indivíduos) foi calculado com base na hipótese de correlação moderada ($r = 0,5$) entre o grau de fadiga medido pela EICF e o medido por outros instrumentos. Esse nível foi fixado em α bilateral = 0,05 e $\beta = 0,20$.

Aspectos éticos

Este estudo foi realizado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que estabeleceu os princípios éticos para as pesquisas em seres humanos, e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua inclusão no estudo.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 150 pacientes, 50 em cada grupo (CP, DCC e controle). As principais características dos pacientes do grupo CP estão resumidas na Tabela 1. O teste H de Kruskal-Wallis mostrou que houve diferença estatisticamente significativa nas pontuações de "experiências da fadiga" entre os três grupos — $\chi^2(2) = 23,63$; $p = 0,001$ — com média da pontuação por categoria de 80,2 no grupo CP, 92,2 no grupo DCC e 51,6 no grupo controle (Tabela 2). O teste *post hoc* mostrou que não houve diferença entre os grupos CP e DCC quanto à variável resumida "experiências de fadiga" da EICF; ambos os grupos apresentaram maior nível de fadiga quando comparados ao grupo controle. Houve aumento progressivo na média por categoria das pontuações na variável resumida "impactos da fadiga" da EICF ($\chi^2(2) = 41,74$; $p = 0,001$). O teste *post hoc* mostrou que houve diferença significativa quando o grupo controle foi comparado aos grupos CP e DCC ($p < 0,001$ para ambos), e quando o grupo CP foi comparado ao grupo DCC ($p < 0,001$). Não foram observadas diferenças nas variáveis resumidas "experiências de fadiga" e "impactos da fadiga" da EICF quanto a sexo, idade (≤ 65 anos vs. > 65 anos), estadiamento do CP (estágios I/II vs. III/IV) ou quimioterapia.

Não houve diferenças significativas entre as pontuações nas variáveis resumidas "experiências de fadiga" e "impactos da fadiga" da EICF obtidas pelo mesmo avaliador nas diferentes visitas (V1 = $30,9 \pm 18,4$; V2 = $31,8 \pm 17,1$; $p = 0,8$; e V1 = $28,1 \pm 15,0$; V2 = $25,3 \pm 12,9$; $p = 0,3$; respectivamente). Os CCI para a confiabilidade intraobservador (V1 vs. V2) para as mesmas variáveis resumidas foram de 0,94 (IC95%: 0,90-0,97) e 0,76 (IC95%: 0,57-0,86), respectivamente. Também não houve diferenças significativas entre os dois avaliadores do estudo

para as pontuações das mesmas variáveis resumidas (30,9 ± 18,4 vs. 32,5 ± 19,8; p = 0,6; e 28,1 ± 15,0

Tabela 1. Características dos pacientes com câncer de pulmão no estudo (N = 50).^a

Variáveis	Resultados
Idade, anos ^b	60 ± 12,2
Sexo	
Masculino	27 (54)
Feminino	23 (46)
Estágio do câncer ^b	
I ou II	24 (48)
III ou IV	26 (52)
Quimioterapia ^c	
Sim	6 (12)
Não	44 (88)
VEF ₁ , % do previsto ^b	86,3 ± 19,8
CVF, % do previsto ^b	86,9 ± 17,8
DTC6, m ^b	478,4 ± 104,6
IMC, kg/m ² ^b	25,9 ± 3,5
EICF ^d	
Sensação de fadiga	32 (12-44)
Sensação de vigor	45 (5-60)
Impactos na energia	35,7 (28,5-50,0)
Impactos na concentração	22 (8-40)
Impactos nas atividades diárias	14,3 (1,0-27,0)
Variáveis resumidas da EICF	
Impactos da fadiga ^d	24,3 (17,6-38,0)
Experiências de fadiga ^b	31,9 ± 18,6
<i>Epworth Sleepiness Scale</i> ^b	7,1 ± 3,8
MCS do SF-36 ^b	47,7 ± 13,3
PCS do SF-36 ^b	45,6 ± 8,4
<i>Fatigue Severity Scale</i> ^d	23 (12-33)
HADS-A ^d	5 (3-8)
HADS-D ^d	4,5 (2,0-7,0)
PCR, mg/l ^d	2,9 (1,1-6,1)

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; EICF: Escala de Identificação e Consequências da Fadiga; MCS: *mental component summary* (resumo do componente mental); SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; PCS: *physical component summary* (resumo do componente físico); HADS-A: subescala de ansiedade da *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-D: subescala depressão da *Hospital Anxiety and Depression Scale*; e PCR: proteína C reativa. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp. ^cNo dia da avaliação, esses pacientes estavam sendo avaliados para um potencial tratamento quimioterápico. ^dValores expressos em mediana (intervalo interquartil).

Tabela 2. Comparações entre os três grupos estudados (N = 50 para todos).

Variáveis	Grupos			p
	Controle	Câncer de pulmão	Doenças cardíacas crônicas	
Sexo masculino, n (%)	27 (54)	27 (54)	24 (50)	0,8
Idade, anos ^a	60,5 ± 12,2	60,4 ± 12,0	60,3 ± 12,2	0,9
EICF-experiências de fadiga ^b	51,6	80,2	92,2	0,001*
EICF-impactos da fadiga ^b	47,5	73,7	103,7	0,001**

EICF: Escala de Identificação e Consequências da Fadiga. ^aValor expresso em média ± dp. ^bValores expressos em média da pontuação por categoria. *Grupo controle vs. grupos câncer de pulmão e doenças cardíacas crônicas. **Grupo controle vs. grupo câncer de pulmão e doenças cardíacas crônicas; e grupo câncer de pulmão vs. grupo doenças cardíacas crônicas.

vs. 28,2 ± 10,0; p = 1,0; respectivamente). Os CCI para a confiabilidade interobservador para as variáveis resumidas "experiências de fadiga" e "impactos da fadiga" da EICF foram de 0,94 (IC95%: 0,90-0,96) e 0,79 (IC95%: 0,64-0,88), respectivamente. Também foi identificada excelente confiabilidade inter e intra-observador nas disposições gráficas de Bland-Altman (Figuras 1 e 2). O coeficiente alfa de Cronbach para a EICF foi de 0,88 (IC95%: 0,82-0,92), indicando excelente consistência interna.

Houve correlações significativas das pontuações na FSS com as pontuações nas variáveis resumidas "experiências de fadiga" e "impactos da fadiga" da EICF (r = 0,60 e r = 0,52, respectivamente). As escalas de ansiedade e depressão correlacionaram-se significativamente com as variáveis resumidas "experiências de fadiga" (r = 0,43; p < 0,01; e r = 0,60; p < 0,01; respectivamente) e "impactos da fadiga" (r = 0,62; p < 0,01; e r = 0,63; p < 0,01; respectivamente). As mesmas variáveis resumidas correlacionaram-se negativamente com o resumo do componente mental do SF-36 (r = -0,55; p < 0,01; e r = -0,48; p < 0,01; respectivamente). Após a correção de Bonferroni para comparações múltiplas, os níveis séricos de PCR apresentaram correlação positiva com a variável resumida "impactos da fadiga". Porém, não foram encontradas correlações significativas com a pontuação na ESS (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a versão brasileira da EICF apresenta excelente confiabilidade interobservador/intraobservador, alta consistência interna e boas correlações com parâmetros clínicos e psicológicos. A EICF distinguiu claramente as diferentes populações de pacientes.

Um problema para clínicos e pesquisadores é a escolha da escala de fadiga a ser utilizada. Certamente ainda há trabalho a ser feito no sentido da compreensão do fenômeno da fadiga e de como ele deve ser medido. A EICF foi escolhida pelos avaliadores porque é um instrumento multidimensional que captura múltiplas características e manifestações da fadiga.

No presente estudo, a EICF correlacionou-se com uma ampla gama de variáveis. A forte correlação entre a FSS e a EICF é notável, considerando-se que as mesmas foram desenvolvidas utilizando diferentes

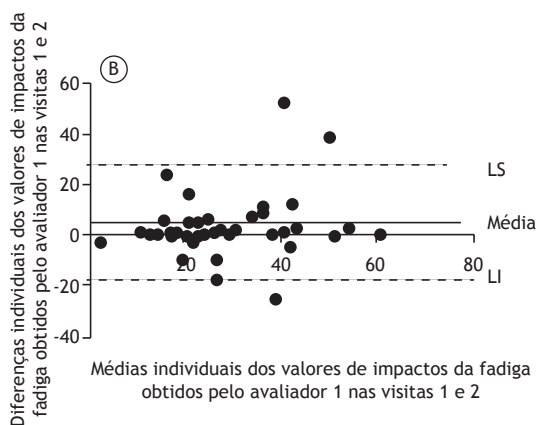
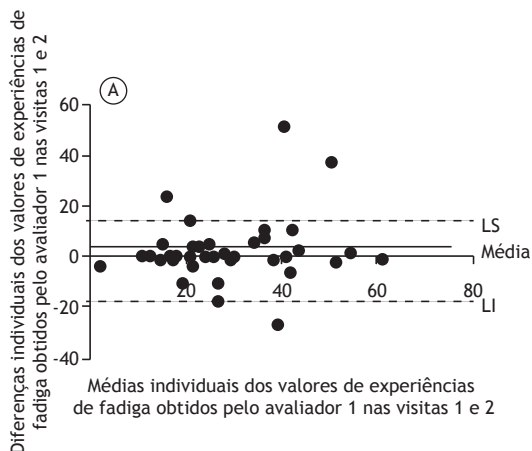


Figura 1. Disposições gráficas de Bland-Altman. Em A, análise intraobservador para experiências de fadiga: média = $-0,98$; LS = $15,24$; LI = $-17,00$. Em B, análise intraobservador para impactos da fadiga: média = $2,78$; LS = $25,15$; LI = $-19,58$. LS: limite superior; and LI: limite inferior.

amostras de pacientes, e também que apresentam estruturas, layouts e formatos de resposta diferentes.

O resumo do componente mental do SF-36 correlacionou-se negativamente com ambas as variáveis resumidas da EICF. O motivo é que o resumo do componente mental do SF-36 inclui a subescala vitalidade, que aborda o nível de energia e a fadiga. Tang et al.⁽³²⁾ mostraram uma associação entre o SF-36 e a fadiga medida pela FSS. A magnitude da correlação foi maior para o domínio vitalidade.

Ambas as variáveis resumidas da EICF correlacionaram-se com ansiedade e depressão. Nossos resultados são compatíveis com os de relatos anteriores que mostraram forte correlação entre depressão e fadiga.^(14,33) Uma característica marcante da depressão é a diminuição da motivação para fazer coisas que antes o paciente apreciava. Isso é abordado pelos itens da EICF (e.g., "Foi difícil para mim encontrar motivação para realizar as minhas atividades diárias.").

Foi encontrada uma correlação notável entre fadiga e ansiedade. Isso pode ser explicado pelo fato de que

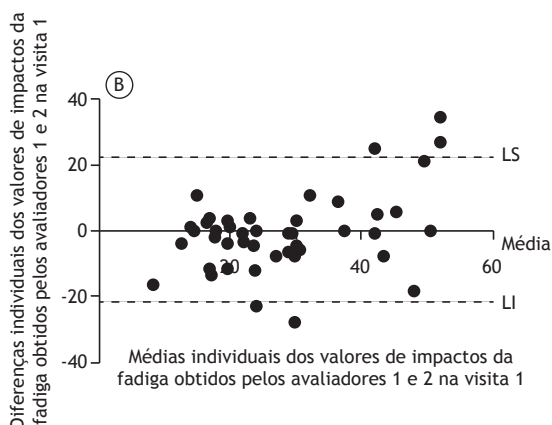
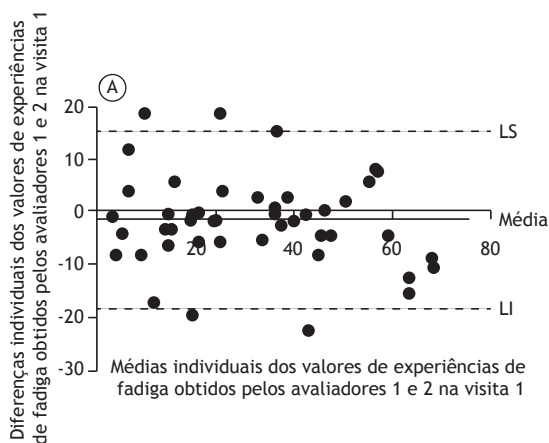


Figura 2. Disposições gráficas de Bland-Altman. Em A, análise interobservador para experiências de fadiga: média = $-1,61$; LS = $14,95$; e LI = $-18,18$. Em B, análise interobservador para impactos da fadiga: média = $-0,04$; LS = $22,38$; e LI = $-22,46$. LS: limite superior; e LI: limite inferior.

peças com ansiedade são propensas a pânico, medo e outras respostas de estresse elevado que causam fadiga, aumentando os níveis de hormônios do estresse.⁽³⁴⁾

Anteriormente, foram notadas correlações entre fadiga e distúrbios do sono em pacientes submetidos a radioterapia e cirurgia, bem como nos com diversos tipos de câncer, incluindo o CP.⁽³⁵⁾ Em nosso estudo, sob o critério da correção de Bonferroni para comparações múltiplas, a fadiga não se correlacionou com sonolência diurna excessiva. Uma possível explicação pode ser o fato de que apenas alguns pacientes (10%) apresentaram sonolência diurna excessiva.

Constatamos que a presença de resposta inflamatória sistêmica (evidenciada por elevados níveis circulantes de PCR) associou-se a aumento da fadiga. Foi demonstrado que algumas células cancerígenas secretam IL-6 e IL-8, que, por sua vez, induzem a produção de PCR.⁽³⁶⁾ Anteriormente, de Raaf et al.⁽³⁷⁾ observaram que dimensões da fadiga associaram-se a marcadores inflamatórios em diferentes grupos de pacientes com câncer. Decidimos realizar a dosagem

Tabela 3. Correlações da fadiga, medida pelas pontuações nas variáveis resumidas (experiências de fadiga e impactos da fadiga) da Escala de Identificação e Consequências da Fadiga, com outras variáveis estudadas.

Variáveis	Experiências de fadiga			Impactos da fadiga		
	r	p	p ^a	r	p	p [*]
<i>Fatigue Severity Scale</i>	0,60	< 0,001	0,007	0,52	< 0,001	0,007
VEF ₁ , % do previsto	0,14	0,313	2,171	0,12	0,376	2,591
DTC6	-0,16	0,261	1,827	-0,09	0,950	6,651
HADS-A	0,43	0,002	0,014	0,62	< 0,001	0,007
HADS-D	0,60	< 0,001	0,007	0,63	< 0,001	0,007
MCS do SF-36	-0,55	< 0,001	0,007	-0,48	< 0,001	0,007
PCS do SF-36	0,29	0,239		0,16	0,102	0,714
<i>Epworth Sleepiness Scale</i>	0,19	0,181	1,267	0,32	0,021	0,147
PCR, mg/l	0,28	0,048	0,336	0,50	< 0,001	0,007

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; HADS-A: subescala de ansiedade da *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-D: subescala de depressão da *Hospital Anxiety and Depression Scale*; MCS: *mental component summary* (resumo do componente mental); SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; PCS: *physical component summary* (resumo do componente físico); e PCR: proteína C reativa. *Após correção de Bonferroni: α crítico = 0,048.

de PCR porque a PCR é um biomarcador para o qual dosagens de rotina estão disponíveis na prática clínica.

No presente estudo, medimos a fadiga de forma multidimensional e encontramos correlação entre níveis de PCR e impactos da fadiga. Estudos anteriores mediram a fadiga de forma unidimensional e não conseguiram encontrar correlações significativas com marcadores inflamatórios.^(38,39) Esses estudos são controversos, e mais pesquisas são necessárias para investigar a relação entre concentrações séricas elevadas de marcadores inflamatórios e queixas subjetivas de fadiga.

Em contraste com os nossos resultados, foi relatado anteriormente que a fadiga correlaciona-se com o estágio do CP e o uso de quimioterapia.^(6,12) Como apenas 12% dos nossos pacientes estavam em quimioterapia no dia da avaliação, possivelmente nosso estudo não teve poder estatístico para detectar essa associação. Um efeito semelhante pode estar presente no que tange ao estadiamento do câncer.

Nossa amostra de pacientes com CP relatou maior intensidade de fadiga do que os pacientes do grupo controle. Ao compararmos o grupo CP com o de pacientes com outra doença crônica (grupo DCC), constatamos que as pontuações para "experiências de fadiga" foram semelhantes, embora as para "impactos da fadiga" tenham sido menores no primeiro grupo. Pacientes com doenças cardíacas apresentam restrições

nas atividades de vida diária (conforme medido pela variável resumida "impactos da fadiga"); uma explicação para isso pode ser a de que pacientes com doenças cardíacas apresentam comprometimento da perfusão circulatória periférica e, conseqüentemente, redução do fornecimento de oxigênio e comprometimento da força muscular.

Uma das limitações de nosso estudo é o seu delineamento transversal; por isso, o mesmo não fornece nenhuma indicação da responsividade da EICF ao longo do tempo. Outra limitação é que os indivíduos foram recrutados em um único centro e podem diferir de pacientes com CP em tratamento em outros lugares. De maneira geral, mais pesquisas são necessárias para a compreensão da significância clínica atribuível aos relatos de fadiga dos pacientes.

A força do estudo é o uso de uma medida mais abrangente de fadiga. A EICF fornece uma avaliação geral para uso em diversas situações médicas em que se deseje uma avaliação completa da fadiga. É importante medir a fadiga em pacientes com CP para o desenvolvimento de estratégias eficazes de manejo centradas no paciente, e também a melhora do funcionamento físico, qualidade de vida e saúde emocional/psicológica desses pacientes.

Em conclusão, o presente estudo apresenta evidências de que a versão brasileira da EICF é uma ferramenta confiável para medir a fadiga em pacientes com CP.

REFERÊNCIAS

- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(1):58-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007>
- Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G; Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3385-91.
- Hoffman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: The scale of the problem. *Oncologist.* 2007;12 Suppl 1:4-10. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4>
- Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;(32):40-50. <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgh027>
- Forlenza M, Hall P, Lichtenstein P, Evengard B, Sullivan PF. Epidemiology of cancer-related fatigue in the Swedish twin registry. *Cancer.* 2005;104(9):2022-31. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21373>
- Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist.* 2000;5(5):353-60. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.5-5-353>
- Spathis A, Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, et

- al. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1882-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4346>
8. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer.* 2001;92(6 Suppl):1678-83. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6+<1678::AID-CNCR1496>3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6+<1678::AID-CNCR1496>3.0.CO;2-R)
 9. Parker KP, Bliwise DL, Ribeiro M, Jain SR, Vena CI, Kohles-Baker MK, et al. Sleep/Wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2464-72. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2135>
 10. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer.* 2003;97(11):2919-25. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11382>
 11. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2006;12(9):2759-66. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2398>
 12. Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8025-32. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.6550>
 13. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol.* 2011;22(6):1273-9. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq458>
 14. Brown DJ, McMillan DC, Milroy R. The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. *Cancer.* 2005;103(2):377-82. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20777>
 15. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med.* 2002;64(4):604-11. <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-200207000-00010>
 16. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):971-82. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.10.7805>
 17. Friedman MM, Griffin JA. Relationship of physical symptoms and physical functioning to depression in patients with heart failure. *Heart Lung.* 2001;30(2):98-104. <http://dx.doi.org/10.1067/mhl.2001.114180>
 18. Nordgren L, Sörensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003;2(3):213-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-5151\(03\)00059-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00059-8)
 19. Paddison JS, Booth RJ, Hill AG, Cameron LD. Comprehensive assessment of peri-operative fatigue: development of the Identity-Consequence Fatigue Scale. *Psychosom Res.* 2006;60(6):615-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.08.008>
 20. Paddison JS, Booth RJ, Cameron LD, Robinson E, Frizelle FA, Hill AG. Fatigue after colorectal surgery and its relationship to patient expectations. *J Surg Res.* 2009;15(1):145-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.01.030>
 21. Rajmil L. Health measurement scales. A practical guide to their development and use, 3rd ed. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(3):250-1.
 22. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
 23. Valderramas S, Feres, AC, Melo A. Reliability and validity study of a Brazilian-Portuguese version of the fatigue severity scale in Parkinson's disease patients *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(7):497-500. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2012000700005>
 24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
 25. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD) [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 1995;29(5):355-63.
 26. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.
 27. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009>
 28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
 29. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 30. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
 31. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
 32. Tang WK, Lu JY, Chen YK, Mok VC, Ungvari GS, Wong KS. Is fatigue associated with short-term health-related quality of life in stroke? *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(10):1511-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.06.026>
 33. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. Fatigue in patients with cancers of the breast or prostate undergoing radical radiotherapy. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22(6):1007-15. [http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924\(01\)00361-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00361-X)
 34. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist.* 2007;12 Suppl 1:22-34. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-22>
 35. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist.* 2007;12 Suppl 1:35-42. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-35>
 36. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(9):824-33. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2006.051292>
 37. de Raaf PJ, Sleijfer S, Lamers CH, Jager A, Gratama JW, van der Rijt CC. Inflammation and fatigue dimensions in advanced cancer patients and cancer survivors: an explorative study. *Cancer.* 2012;118(23):6005-11. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27613>
 38. Rich T, Innominato PF, Boerner J, Mormont MC, Iacobelli S, Baron B, et al. Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(5):1757-64. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2000>
 39. Laird BJ, Scott AC, Colvin LA, McKeon AL, Murray GD, Fearon KC, et al. Pain, depression, and fatigue as a symptom cluster in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.10.261>