

# IX Congresso Nacional

8º Congresso do IPO-Porto

## CUIDADOS PALIATIVOS

PREPARAR O FUTURO,  
NOVAS SOLUÇÕES

#APCP18



Maria Paula Silva

## ASTENIA

*Cansaço*

*O que há em mim é sobretudo cansaço*

*Não disto nem daquilo,*

*Nem sequer de tudo ou de nada:*

*Cansaço assim mesmo, ele mesmo,*

*Cansaço...*

Fernando Pessoa



## **ASTENIA**

**A astenia ou fadiga é um dos sintomas mais frequentes nos doentes em cuidados paliativos, relatada em 80% dos doentes com cancro e em até 99% dos doentes após radioterapia ou quimioterapia.**

**A fadiga também desempenha um papel importante em doentes não oncológicos em cuidados paliativos - HIV, esclerose múltipla, doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> RADBRUCH, Lukas, et al. Fatigue in palliative care patients—an EAPC approach. *Palliative Medicine*, 2008, 22.1: 13-32.



## **ASTENIA**

- **Pode aparecer em qualquer altura da evolução da doença oncológica e mesmo nos sobreviventes;**
- **Pode surgir de forma inesperada e é desproporcional ao esforço;**
- **Não há recuperação após o repouso ou pelo sono;**
- **Exerce um efeito negativo importante na qualidade de vida;**
- **A prevalência pode variar entre 15 e 99% podendo esta variabilidade estar relacionada com:**
  - **o facto de existirem diferentes definições,**
  - **critérios de fadiga imprecisos,**
  - **metodologias de avaliação variadas,**
  - **influência de outros fatores da doença ou dos tratamentos.**



# ASTENIA

## DEFINIÇÃO

**Astenia, Fadiga, Exaustão, Falta de Energia, Cansaço e Fraqueza**

- **EAPC: Define Astenia/Fadiga como uma sensação subjetiva de cansaço fraqueza ou falta de energia.**
- **A definição mais utilizada: é um sentimento angustiante, persistente e subjetivo de cansaço físico, emocional e/ou cognitivo ou exaustão relacionada com o cancro e/ou com o tratamento, não proporcional à atividade realizada e que interfere de maneira significativa na capacidade funcional normal.**
- **Não há uma definição Universal. No entanto, seria importante para permitir desenvolver guidelines de tratamento e facilitar a pesquisa.**

---

<sup>1</sup> RADBRUCH, Lukas, et al. Fatigue in palliative care patients—an EAPC approach. *Palliative Medicine*, 2008, 22.1: 13-32.



## **ASTENIA**

- **Apesar da alta prevalência, severidade e distress que causa, os mecanismos patofisiológicos da Astenia continuam desconhecidos.**
- **A patogénese é complexa e multifatorial envolvendo a interação de fatores COGNITIVOS, EMOCIONAIS, PSICOSSOCIAIS e SOMÁTICOS com alta variabilidade na sua expressão clínica.**
- **Vários mecanismos individuais podem explicar a causa da Astenia que pode ser considerada de origem central e/ou periférica.**



# ASTENIA

## PATOFISIOLOGIA

Supportive Care in Cancer  
<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4318-7>

REVIEW ARTICLE



### The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies

C. M. O'Higgins<sup>1,2,3</sup>  · B. Brady<sup>1,4</sup> · B. O'Connor<sup>3,4</sup> · Declan Walsh<sup>1,3,4,5</sup> · R. B. Reilly<sup>1,2,6</sup>

Received: 16 January 2018 / Accepted: 12 June 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

#### Abstract

Fatigue is one of the most common and debilitating cancer symptoms, and is associated with impaired quality of life. The exact pathophysiology of cancer-related fatigue (CRF) is poorly understood, but in any individual, it is likely multifactorial and involves inter-related cytokine, muscular, neurotransmitter, and neuroendocrine changes. Underlying CRF mechanisms proposed include central and peripheral hypotheses. Central mechanisms include hypotheses about cytokine dysregulation, hypothalamic-pituitary-adrenal-axis disruption, circadian rhythm disruption, serotonin, and vagal afferent nerve function while peripheral mechanisms include hypotheses about adenosine triphosphate and muscle contractile properties. Currently, these hypotheses are largely based on evidence from other conditions in which fatigue is characteristic. The purpose of this article is to provide a narrative review of the literature and present the current controversies in the pathophysiology of CRF, particularly in relation to central and peripheral hypotheses for CRF. An understanding of pathophysiology may facilitate direct and simple therapeutic interventions for those with cancer.



# ASTENIA

## PATOFISIOLOGIA

### Fadiga central:

- Pode ocorrer pela falência progressiva para transmitir estes impulsos nervosos do sistema nervoso central.
- É caracterizada pela falência/incapacidade de acabar tarefas físicas e mentais sem falência cognitiva demonstrável ou fraqueza motora.

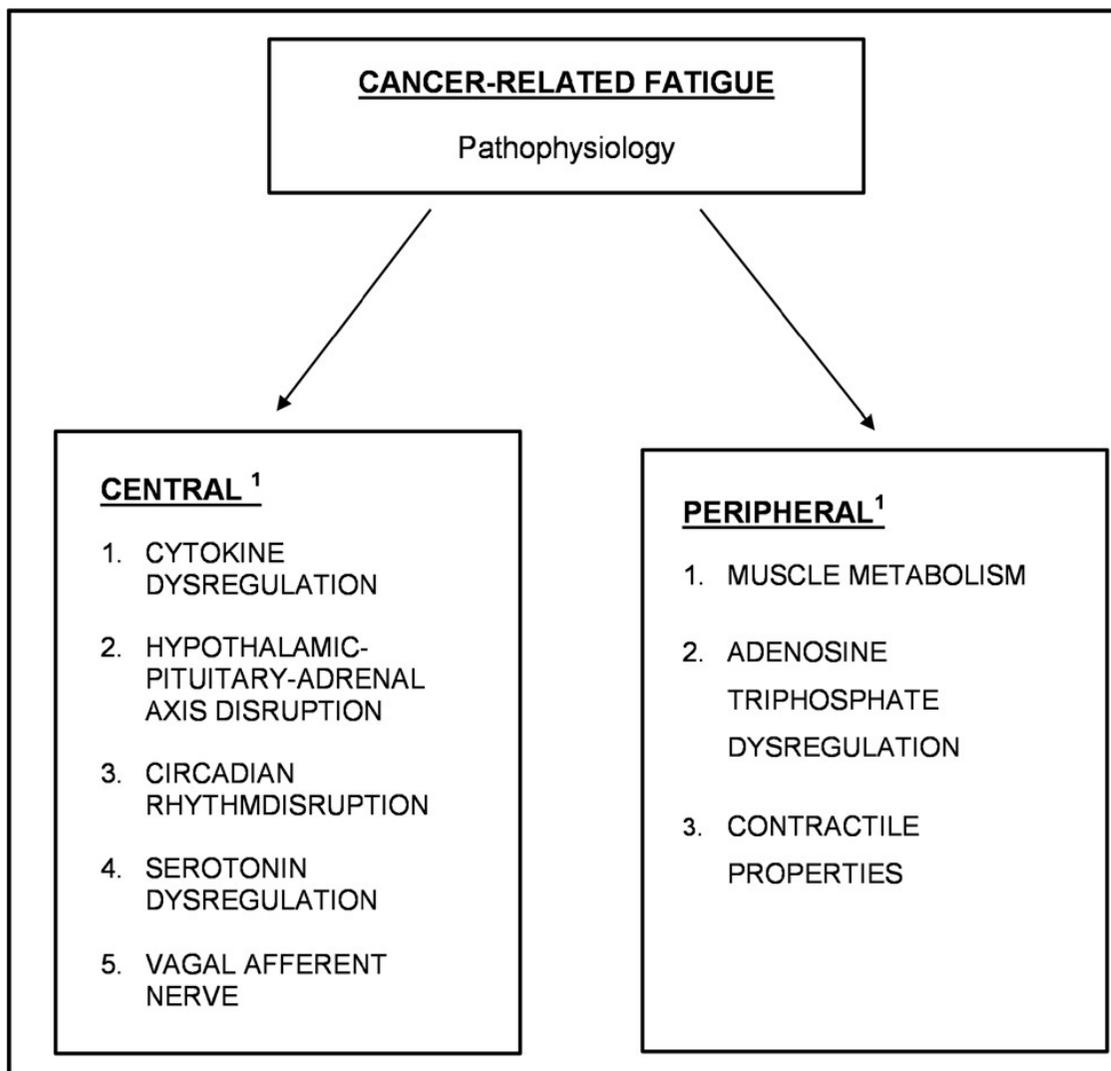
### Fadiga periférica:

- A fadiga periférica é manifestada pela inabilidade do músculo responder a um estímulo central. Isso pode surgir quer na junção neuromuscular quer no músculo, talvez por causa da disfunção do ATP ou por acumulação de metabolitos nos músculos.



# ASTENIA

## PATOFISIOLOGIA



**A controvérsia envolve a contribuição relativa e o grau de interatividade dos fatores centrais e periféricos para a fadiga devido à falta de evidências e avaliação objetiva.**



# ASTENIA

## PATOFISIOLOGIA

### HIPOTESES CENTRAIS

#### 1. HIPÓTESE DE DESREGULAÇÃO DAS CITOCINAS

- Existem evidências crescentes que o processo inflamatório desempenha um papel crucial na Fadiga.
- Doentes com cancro e sobreviventes com fadiga têm níveis séricos de marcadores de citocinas pró-inflamatórias significativamente mais altos do que sobreviventes sem fadiga ou controles saudáveis.
- Citocinas, como proteína C-reativa (PCR), antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1ra), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6), interferão (IFNs), neopterina, receptor solúvel do fator de necrose tumoral 2 (sTNF-RII) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) podem induzir fadiga central por mecanismos que incluem anemia, caquexia e depressão e fadiga periférica por comprometimento mitocondrial.
- O mecanismo subjacente com maior significado ainda não está claro.



# ASTENIA

## PATOFISIOLOGIA

### HIPOTESES CENTRAIS

#### 2. HIPÓTESE DE ALTERAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE

- Esta hipótese propõe que o cancro ou o seu tratamento interrompe o eixo HH normal, causando direta ou indiretamente alterações endócrinas que induzem a Fadiga.
- O eixo HH normalmente regula a liberação de cortisol em resposta ao stress físico ou psicológico.
- O eixo HH tem um papel fundamental na regulação da produção de citocinas e efeitos anti-inflamatórios potentes através de uma malha de controle de feedback negativo.
- Citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), níveis de serotonina e distúrbios do sono podem alterar este eixo.



## **ASTENIA**

## **PATOFISIOLOGIA**

### **HIPOTESSES CENTRAIS**

#### **3. HIPÓTESE DE DESREGULAÇÃO DO RITMO CIRCADIANO**

- **O sistema circadiano central regula vários comportamentos que incluem excitação, regulação da temperatura corporal, secreção hormonal e sono.**
- **Além desses comportamentos, os ritmos circadianos regulam os ritmos do sistema imune, o que pode perturbar/ aumentar a produção de citocinas (IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ ).**
- **Indivíduos com fadiga crónica apresentaram alterações significativas nos níveis circadianos de cortisol.**
- **Um estudo em pacientes com cancro do pulmão avançado mostrou o nível de cortisol na urina de 24h aumentado.**
- **Outro estudo observou níveis mais altos de cortisol à noite e um declínio mais lento entre 130 pacientes com cancro da mama em comparação com participantes sem fadiga.**



## ASTENIA

## PATOFISIOLOGIA

### HIPOTHESES CENTRAIS

#### 3. HIPÓTESE DE DESREGULAÇÃO DO RITMO CIRCADIANO

- Alteração dos níveis de serotonina no cérebro (5-HT) ou da sua regulação podem estar envolvidos na fadiga.
- A fadiga pode ser causada por um nível anormalmente alto ou baixo de 5-HT que, por sua vez, diminui a produção de cortisol o que intercepta as teorias de hipocortisolemia e citocinas pró-inflamatórias.
- A conhecida relação entre depressão e fadiga levanta um terceiro mecanismo proposto de desregulação da 5-HT na fadiga. No entanto, ensaios clínicos com paroxetina e bupirona, respectivamente, para tratar a fadiga da quimioterapia não mostraram nenhum benefício para a fadiga.
- Isso sugere que a fadiga não é afetada pela correção do nível de 5-HT.
- O desafio com a hipótese da 5-HT é que a atividade de neurotransmissão cerebral não pode ser medida diretamente e como tal a evidência direta está ausente.



## ASTENIA

## PATOFISIOLOGIA

### HIPOTHESES CENTRAIS

#### 4. HIPÓTESE DA ATIVAÇÃO DO NERVO AFERENTE VAGAL

- Além de suprir vários órgãos viscerais com eferentes parassimpáticos, o nervo vago contém de 80 a 90% de fibras aferentes que transmitem funções autonómicas, motoras e sensoriais viscerais ao tronco cerebral.
- Aferentes vagais podem ser ativados por liberação de neurotransmissores periféricos (citocinas, interleucinas, prostaglandinas e serotonina) causada por cancro ou seu tratamento.
- Não há estudos em humanos para apoiar esta teoria, pelo que são necessários estudos para esclarecer o papel dos aferentes vagais na fadiga.



## **ASTENIA**

## **PATOFISIOLOGIA**

### **HIPOTHESES PERIFÉRICAS**

#### **5. HIPÓTESE DA DESREGULAÇÃO DO METABOLISMO MUSCULAR**

- **A fadiga em indivíduos saudáveis e doentes está associada à estrutura muscular esquelética e anormalidades funcionais.**
- **A fadiga muscular é definida como a redução induzida pelo exercício na capacidade de exercer força muscular independentemente de a tarefa ser sustentada ou não.**
- **Os pacientes descrevem frequentemente a sua fadiga como sentimentos de fraqueza e/ou falta de energia e isso provavelmente ocorre como resultado de fadiga periférica ao invés de central.**



## ASTENIA

## PATOFISIOLOGIA

### HIPÓTESES PERIFÉRICAS

#### 6. HIPÓTESE TRIFOSFATO DE ADENOSINA

- A hipótese de desregulação do ATP propõe que o cancro ou seu tratamento danifica o retículo sarcoplasmático com aumento dos níveis de cálcio intracelular e/ou mecanismos mitocondriais com prejuízo da regeneração do músculo esquelético, comprometendo a capacidade do indivíduo de realizar tarefas físicas
- A desregulação do retículo sarcoplasmático pode causar Fadiga devido à menor síntese de proteínas ou acumulação de metabolitos.
- Uma acumulação de metabolitos pode direta ou indiretamente produzir fadiga metabólica dentro da junção neuromuscular ou fibras musculares através do seguinte:
  - Interferência na libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático.
  - Redução da sensibilidade das moléculas contrácteis actina e miosina ao cálcio ou do ATP
- Evidências de desregulação do ATP no cancro são limitadas.



## **ASTENIA**

### **Causas de astenia nos doentes oncológicos:**

- **Anemia**
- **Alterações endócrinas (hipotireoidismo, hipogonadismo, hipoadrenalismo)**
- **Insuficiência autonómica**
- **Caquexia**
- **Falta de nutrientes induzidas pela anorexia e por vómitos**
- **Infeção**
- **Sintomas não controlados (dor, dispneia)**
- **Alterações musculares / descondicionamento (repouso prolongado, imobilidade)**
- **Hipóxia**
- **Desidratação**
- **Alterações eletrolíticas (exemplo: hipercalcemia)**
- **Insuficiência orgânica (hepática, renal)**
- **Alterações do sono**
- **Síndromes paraneoplásicas**
- ***Distress* emocional (ansiedade, depressão)**
- **Fármacos (opióides, benzodiazepinas antidepressivos, anticonvulsivos)**



## **ASTENIA**

**AVALIAÇÃO - baseada em questionários subjetivos uni ou multidimensionais**

- **BFI (brief fatigue inventory ) avalia a intensidade utilizando uma escala de 0 a 10;**
- **EORTC QLQ-C30 avalia a intensidade e a qualidade de vida;**
- **FACIT-F realiza avaliação comportamental afetiva sensorial e cognitiva;**

**Uma caracterização detalhada e universal seria necessária para melhorar a avaliação diagnóstica e as estratégias de intervenção;**

**Importante identificar as dimensões sintomáticas como o início e a duração, a intensidade, a oscilação diária, as exacerbações, os fatores associados a *distress*, interferência com as atividades de vida diária e comorbilidades.**



## **CrITÉRIOS CDI 10 de Fadiga relacionada com o Cancro**

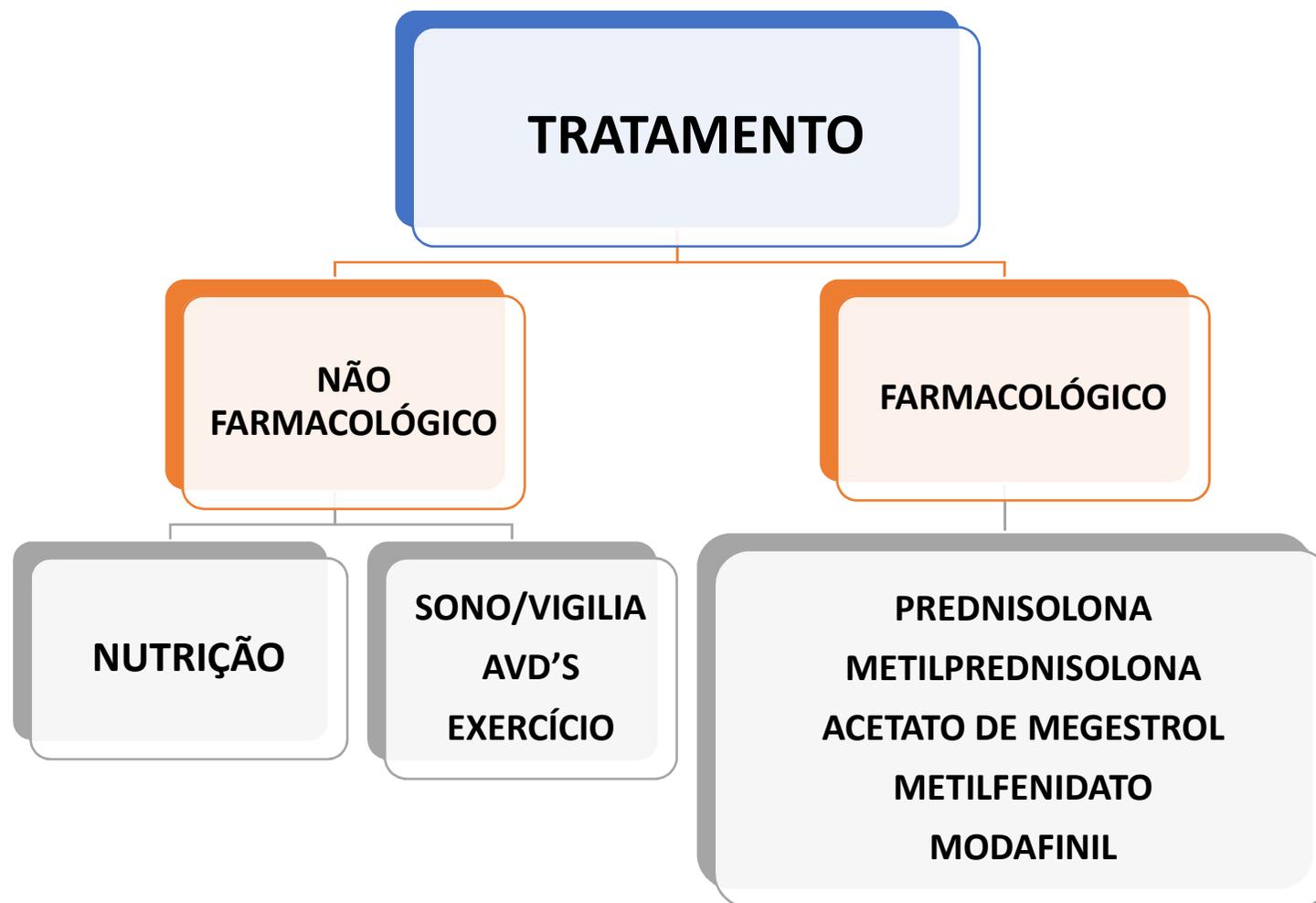
**Os seguintes sintomas têm estado presentes todos os dias ou quase todos os dias durante pelo mesmo o período de 2 semanas no ultimo mês:**

**a. Fadiga significativa, energia diminuída ou aumento da necessidade de descansar desproporcionada a qualquer alteração recente no nível de atividade e 5 ou mais dos seguintes sintomas:**

1. Queixas de fraqueza generalizada, membros pesados;
2. Atenção ou concentração diminuídas;
3. Diminuição da motivação ou interesse em realizar as atividades habituais;
4. Insónia ou hipersónia
5. Experiência de sono não refrescante ou restaurador
6. Necessidade percebida de lutar para vencer a inatividade
7. Reatividade emocional marcada (exemplo: tristeza, frustração ou irritabilidade) à sensação de fadiga
8. Dificuldade em realizar as tarefas diárias atribuída à fadiga
9. Problemas percebidos com memória de curto prazo
10. Fadiga prolongada por várias horas após exercício
11. Os sintomas causam *distress* clinicamente significativo ou perturbação do funcionamento social, ocupacional ou noutros áreas importantes
12. Os sintomas não são primariamente uma consequência de comorbilidade psiquiátrica como depressão, perturbações somatoformes ou *delirium*.



# ASTENIA





# ASTENIA

# TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO	EFEITOS/INDICAÇÕES	DOSES	OUTRAS CONSIDERAÇÕES
PROGESTATIVOS	Acetato De Megestrol	Aumenta o apetite e o aporte calórico Aumenta o peso (aumento da deposição de gordura) Não aumenta a massa muscular	160- 600mg PO 1xDia	Bem estar Diminuição da fadiga Sem efeito na sobrevivência Aumenta risco trombótico. Associar a AINS.
	Medroxiprogesterona	Se sintoma refratário e sintoma principal	300-1000mg/dia	
CORTICOIDES	Prednisolona	Aumenta o apetite	10 – 20 mg	
	Metilprednisolona	Aumenta o peso	16mg	
	Dexametasona	Não aumenta a gordura ou a massa muscular	8mg (ajustes possíveis)	
PSICOESTIMULANTES	metilfenidato	Útil em doentes com astenia ligeira a moderada.	Iniciar 5 -10 mg Dose máx. 60 mg	Atuam rapidamente Bem tolerados. Atenção IC e HTA
	modafenil		Dose única de 200mg de manha	



## **ASTENIA**

## **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

### **Revisão Sistemática (2016)**

**Objetivo: avaliar a eficácia de tratamentos farmacológicos para fadiga em doentes cuidados paliativos, incluindo doentes com cancro e outras doenças crónicas.**

- **1645 publicações das quais 45 preencheram os critérios de inclusão.**
- **4696 participantes**
- **18 medicamentos analisamos**
  
- **Houve um grau muito alto de heterogeneidade estatística e clínica nos ensaios.**
- **Meta-análise foi possível para modafinil, pemoline e metilfenidato.**

### **CONCLUSÕES:**

- **Devido à evidência limitada, não foi possível recomendar um medicamento específico para o tratamento da fadiga em pacientes em cuidados paliativos.**
  
- **Os medicamentos sugestivos de benefício no tratamento da fadiga associada aos cuidados paliativos, como amantadina, metilfenidato e modafinil, devem ser mais pesquisadas.**

**MÜCKE, Martin, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2016, 7.1: 23-27.**



## **ASTENIA**

## **TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO**

**Ciclo sono/vigília**

**Estimular o autocuidado e pequenas tarefas**

**Nutrição**

**Atenção à Depressão**

**Psicoterapia**

**Atividades distrativas de acordo com o doente**



## **ASTENIA**

## **TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO**

## **EXERCICIO**



**SIM**



**NÃO**



## **ASTENIA**

## **EXERCÍCIO**

**O objetivo deste estudo piloto foi avaliar os efeitos de um programa de exercício físico no desempenho físico e qualidade de vida (QV) em uma população com Cancro avançado e com curta expectativa de vida.**

**Trinta e quatro doentes participaram num programa de exercícios em grupo de 50 minutos, duas vezes por semana durante 6 semanas.**

**O desempenho físico foi medido por três testes:**

- **“teste de caminhada de 6 minutos”,**
- **“tempo repetido sentado para ficar de pé”**
- **“alcance funcional”.**
- **A fadiga e a qualidade de vida foram avaliadas com questionários.**



## **ASTENIA**

## **EXERCÍCIO**

**As variáveis de desfecho foram avaliadas antes e após a intervenção.**

**O comprimento da caminhada aumentou.**

**O “tempo repetido de sentar-se de pé” foi reduzido (P <0,05).**

**O funcionamento emocional melhorou.**

**A fadiga física foi reduzida (P <0,05).**

**O exercício físico parece ser uma maneira de melhorar o bem-estar entre doentes com cancro em fase avançada em cuidados paliativos.**

**Futuros ensaios randomizados são necessários.**



**ASTENIA**

**TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO**

**EXERCICIO**

**FADIGA**

**Situação paradoxal**

**Pretende-se melhorar a fadiga com o exercício mas,  
por sua vez, a fadiga é a principal limitação à realização  
do exercício...**



## **ASTENIA**

## **TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO**

### **EXERCICIO**

A prescrição e orientação de programas de exercício aeróbico de baixa a moderada intensidade é considerada benéfica.

Mas:

- ✓ Os artigos abordam a questão mais em relação a grupos estritos de doentes oncológicos, sendo que a sua maior parte avaliam o efeito do exercício nos sobreviventes de cancro há mais de 5 anos.
- ✓ Os mesmos artigos ainda referem a necessidade de avaliar os programas de exercício e os resultados da sua aplicação em todas as fases de doença, uma vez que a maior parte dos trabalhos não são baseados na evidência.



## ASTENIA

## TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

### EXERCICIO

#### Especificidades na fase de doença oncológica avançada e em progressão:

- ✓ A astenia vai sendo cada vez mais intensa o que implica maior fadiga em resposta a qualquer esforço.
- ✓ O doente deve consumir a pouca energia que possui em atividades que para ele sejam importantes.
- ✓ O exercício deve ser orientado para pequenos ganhos com implicação funcional bem definida.
- ✓ A prescrição do exercício tem de ter em conta a inevitabilidade da progressão da doença – REABILITAÇÃO EM SENTIDO INVERTIDO.

