

Fadiga em cuidados paliativos

Introdução

Na literatura relacionada com a medicina e, em particular, com os cuidados paliativos têm-se usado com frequência vários termos, como astenia, fraqueza, cansaço, falta de energia e, sobretudo, fadiga. É um problema generalizado, ocorrendo nas diferentes doenças crónicas avançadas. A fadiga é um dos sintomas mais frequentes nos doentes com cancro, em todas as fases. Pode ser um sintoma de cancro, ocorrendo em cerca de 40% aquando do diagnóstico e podendo atingir 80 a 90% dos doentes após quimioterapia ou radioterapia e, mesmo após a conclusão do tratamento, a fadiga pode permanecer durante meses ou anos em cerca de 1/3 dos doentes [1].

Mas, noutras doenças crónicas, a fadiga também tem uma prevalência alta. No entanto, a prevalência difere muito entre os estudos: DPOC – 32 a 96%; insuficiência cardíaca congestiva – 42 a 82%; doença renal terminal – 13 a 100%; demência – 22%; SIDA – 43 a 95%; doença de Parkinson -42%; Esclerose múltipla – 80% [2].

A fadiga tem um grande impacto na qualidade de vida.

Definição

Existem várias definições de fadiga. A Associação Europeia de Cuidados Paliativos define fadiga como uma sensação subjectiva de cansaço, fraqueza ou falta de energia [3]. A sua importância foi reconhecida pela OMS que na décima revisão da *International Classification of Diseases* (ICD-10) estabeleceu critérios de diagnóstico para a fadiga relacionada com o cancro (tabela 1) [3]. A ICD-11 define fadiga como: uma sensação de exaustão, letargia ou diminuição da energia, geralmente sentida como um enfraquecimento ou depleção dos recursos físicos ou mentais e caracterizada por uma capacidade diminuída para trabalhar e eficiência reduzida na resposta a

estímulos; a fadiga é normal a seguir a um período de exercício, mental ou físico, mas por vezes pode ocorrer na ausência de tal exercício como um sintoma de problemas de saúde [4].

Tabela 1. Critérios ICD-10 de fadiga relacionada com o cancro

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

- A. Fadiga significativa, energia diminuída ou aumento da necessidade de descansar desproporcionada a qualquer alteração recente no nível de actividade, mais 5 ou mais dos seguintes:
 - 1 Queixas de fraqueza generalizada, membros pesados.
 - 2 Atenção ou concentração diminuídas.
 - 3 Diminuição da motivação ou interesse em realizar as actividades habituais.
 - 4 Insónia ou hipersónia.
 - 5 Experiência de sono não refrescante ou restaurador.
 - 6 Necessidade percebida de lutar para vencer a inactividade.
 - 7 Reactividade emocional marcada (ex., tristeza, frustração ou irritabilidade) à sensação de fadiga.
 - 8 Dificuldade em realizar as tarefas diárias atribuída à fadiga.
 - 9 Problemas percebidos com a memória de curto prazo.
 - 10 Mal-estar após exercício durando várias horas.
- B. Os sintomas causam *distress* clinicamente significativo ou perturbação do funcionamento social, ocupacional ou noutras áreas importantes.
- C. Há evidência na história, exame físico ou dados laboratoriais de que os sintomas são uma consequência do cancro ou do seu tratamento.
- D. Os sintomas não são primariamente uma consequência de comorbilidade psiquiátrica como depressão, perturbações somatoformes ou delirium.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da fadiga permanece em grande parte desconhecida, apesar da sua alta prevalência e do forte impacto que tem no bem-estar dos doentes. Parecem estar envolvidos múltiplos factores cognitivos, emocionais, psicossociais e somáticos que interagem e resultam numa expressão clínica muito variável.

Há vários mecanismos que podem explicar a fadiga, com origem central e/ou periférica. A fadiga central tem origem no SNC e pode resultar da incapacidade progressiva em transmitir os impulsos neuronais aí gerados. A fadiga central caracteriza-se pela incapacidade de realizar tarefas físicas e mentais, sem incapacidade cognitiva ou fraqueza motora demonstráveis [5]. A fadiga periférica manifesta-se pela incapacidade dos músculos em desempenharem tarefas em resposta à estimulação central.

Existem várias hipóteses que podem explicar a fadiga. As hipóteses para a fadiga central incluem as citoquinas, o eixo hipotalâmico-pituitária-supra-renal, o ritmo circadiano, a serotonina

e a função do nervo vago aferente. As hipóteses para a fadiga periférica incluem a disfunção da ATP e das propriedades contracteis dos músculos [5]. São controversos a contribuição relativa e o grau de interactividade entre os factores centrais e periféricos.

A fadiga pode classificar-se em primária e secundária. A fadiga primária é a que resulta do ambiente inflamatório criado pelo tumor e pela reacção ao tumor, na qual as citocinas TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, e a IL-17 parecem ter um papel relevante. A fadiga secundária resulta da perturbação física provocada pela dor, alterações do sono, infecções, má-nutrição, hipotireoidismo, anemia, factores emocionais e depressão e outros [6] (tabela 2). A fadiga primária e a secundária frequentemente coexistem.

Tabela 2. Causas de fadiga nos doentes oncológicos

Anemia
Alterações endócrinas (hipotireoidismo, hipogonadismo, hipoadrenalismo)
Insuficiência autonómica
Caquexia
Falta de nutrientes induzida pela anorexia e por vómitos
Infecção
Sintomas não controlados (dor, dispneia)
Alterações musculares/descondicionamento (repouso prolongado, imobilidade)
Hipoxia
Desidratação
Alterações electrolíticas (ex. hipercalcemia)
Insuficiência orgânica (hepática, renal)
Alterações do sono
Síndromes paraneoplásicas neurológicas
Síndromes paraneoplásicas neuromusculares (miastenia gravis, S. Eaton – Lambert, dermatomiosite)
<i>Distress</i> emocional (ansiedade, depressão)
Fármacos (opióides, benzodiazepinas, antidepressivos, anticonvulsivos, antiemético, anti-hipertensivos)

Avaliação

A avaliação da intensidade da fadiga pode fazer-se usando uma escala unidimensional como as usadas para a dor: escala analógica visual, escala numérica ou escala verbal. Existem também muitos outros instrumentos multidimensionais, como: *Piper Fatigue Scale*, *Functional Assessment of Cancer therapy – Fatigue* ou *Brief Fatigue Inventory*. Estes instrumentos são mais complexos e demorados na sua aplicação.

A fadiga nos últimos dias de vida faz parte do processo de morrer e não deve ser avaliada nem se devem fazer tentativas de a tratar, ao contrário de outros sintomas como a dor ou a dispneia. Em períodos mais precoces da doença é importante determinar se há processos reversíveis. É importante rever a medicação, os hábitos de sono, a presença de outros sintomas, como a dor e a depressão, a existência de comorbilidades, o estado de nutrição e hidratação. Parâmetros laboratoriais que podem ser úteis incluem a hemoglobina, a proteína C-reativa, os electrólitos, as vitaminas B1, B6 e B12, hormonas como a TSH, ACTH, testosterona, citoquinas e interleucinas [6].

Tratamento

Sempre que possível o tratamento deve ser dirigido à causa. Por isso deve procurar-se sempre uma causa secundária e, em primeiro lugar as mais frequentes, pelo que se recomenda que se procurem cinco causas comuns de fadiga: dor, *distress* emocional, alterações do sono, anemia e hipotireoidismo [7]. Se um desses factores estiver presente deve ser tratado como primeira abordagem do tratamento da fadiga.

Se não for identificada nenhuma destas causas deve proceder-se a uma avaliação compreensiva, incluindo uma revisão dos sistemas orgânicos, comorbilidades não diagnosticadas ou não tratadas, estado nutricional, o padrão de actividade do doente e o grau de inactividade [7]. No entanto, é importante sublinhar que em cuidados paliativos os doentes estão em circunstâncias diversas e numa fase mais final da vida a fadiga é inevitável e é mesmo protectora, pelo que não é adequado proceder-se a investigações nem a tentativas de tratamento, devendo mesmo considerar-se a interrupção de um tratamento da fadiga que estivesse eventualmente em curso [3].

Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico não está estudado em doentes em cuidados paliativos. Mas podem aplicar-se os princípios usados e recomendados para outras fases da evolução do tratamento do cancro.

A fadiga pode levar os doentes a reduzirem muito a sua actividade, o que por sua vez causa descondicionamento e agrava a fadiga quando exercem alguma actividade. Por isso, os doentes devem ser encorajados a manterem-se activos e a fazerem exercício. No entanto, quando os doentes estão muito debilitados deve-se tentar que a energia seja consumida em actividades que sejam importantes para eles e não noutras menos importantes, o que pode aumentar o nível de satisfação pessoal e bem-estar.

Os doentes com cancro passam mais tempo a descansar e a dormir do que as pessoas saudáveis [7]. No entanto, o sono não é repousante. Muitas vezes é irregular com acordar quase de hora a hora [7]. É importante promover a higiene do sono, usar técnicas de relaxamento, restrição do sono (limitar o tempo passado na cama ao tempo normal de sono e limitar as sestas) e controlo de estímulos [8].

A intervenção nutricional, eventualmente, com multivitaminas, pode ter um efeito benéfico porque o deficiente estado nutricional de alguns doentes pode levar a um défice vitamínico.

Tratamento farmacológico

Quando não se detectam causas corrigíveis, é necessário tentar tratar o sintoma directamente. No entanto, para esse fim existem poucas opções.

Os corticosteróides podem melhorar a astenia como mostram alguns estudos, mas não todos. A metilprednisolona, 32 mg/d, a prednisolona, 10 mg/d, mostraram-se eficazes na melhoria de vários sintomas entre os quais a fadiga [3,9] e a dexametasona, 8 mg/d. Não há, portanto, indicação sobre a melhor preparação ou a melhor dose. No entanto, o efeito dos corticosteróides parece ser de curta duração.

O acetato de megestrol, 160 a 480 mg, pode também melhorar rapidamente a fadiga em doentes com cancro avançado [9], além de ter outros efeitos como a melhoria do apetite e do bem-estar geral.

O metilfenidato é também eficaz no tratamento da fadiga. O tratamento inicia-se com 5 mg de manhã, aumentando-se a dose progressivamente de acordo com a resposta ou os efeitos indesejáveis até aos 40-60 mg/d, distribuídos em 2 doses, de manhã e ao almoço [3]. Nem todos os estudos mostraram um efeito positivo do metilfenidato quando comparado com placebo [10]. Os efeitos indesejáveis mais frequentes do metilfenidato são a hipertensão, taquicardia, insónia, nervosismo e anorexia, menos frequentes são angina, disritmias, cefaleias, tonturas, discinesia, náuseas, dor abdominal, emagrecimento, eritema e urticária [11].

O modafinil é um estimulante do SNC não relacionado quimicamente com os fármacos anteriores. Não interfere com o sono normal nem causa hipersónia como efeito *rebound*. Não tem potencial adictivo, nem produz efeitos significativos na frequência cardíaca nem na tensão arterial. Os sintomas mais comuns são cefaleias, náuseas, ansiedade e tonturas que são dependentes da dose, mas geralmente ligeiras e transitórias [12]. Há, no entanto, casos de reacções cutâneas graves, pelo que o modafinil deve ser suspenso aos primeiros sinais de erupção cutânea e não reiniciado [13]. A dose inicial é de 100 mg, podendo necessitar de titulação até aos 400 mg, aumentando 100 mg por semana [3,12]. Contudo, embora o seu papel na fadiga seja introduzido nos textos sobre a fadiga, nos estudos disponíveis o modafinil não se mostrou eficaz no tratamento da fadiga [14]. Além disso, é um fármaco caro.

O bupropiom é um antidepressivo inibidor da recaptção da norepinefrina e da dopamina. É geralmente bem tolerado, tem baixo potencial de abuso e produz um efeito estimulante. Numa revisão sistemática recente concluiu-se que o bupropiom é eficaz e seguro no tratamento da fadiga em doentes oncológicos e não oncológicos [15]. Contudo, a qualidade e o pequeno tamanho das amostras aconselham a que esta conclusão seja considerada com cuidado. As

doses usadas começaram nos 75 mg por dia e a dose máxima foi de 300 mg/dia. Os efeitos indesejados foram ligeiros e incluíram anorexia, obstipação, tonturas, dor abdominal, dor lombar, cefaleias, agitação, visão turva, prurido, insónia e depressão. Nenhuma crise epiléptica foi registada em doentes com história de convulsões.

Numa meta-análise recente, concluiu-se que a paroxetina na dose de 20 mg por dia foi superior ao metilfenidato e ao modafinil no controlo da fadiga [16]. No entanto, os autores recomendam que estes resultados sejam interpretados com cuidado, e que mais estudos são necessários para confirmar estes dados.

Referências

1. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007;12(suppl1):4-10.
2. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are There Differences in the Prevalence of Palliative Care-Related Problems in People Living with Advanced Cancer and Eight Non-Cancer Conditions? A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2014;48:660-677.
3. Radbruch L, Strasser F, Elsner F, et al. Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach. *Palliat Med* 2008;22:13-32.
4. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1109546957> (consultado em 03/01/2023)
5. O'Higgins CM, Brady B, O'Connor B, Walsh D, Reilly RB. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Support Care Cancer* 2018;26:3353–3364.
6. Mücke M, Kravchenko D. Fatigue. Em *Textbook of Palliative Care*. MacLeod RD, Van den Block L (eds.). Springer Nature Switzerland AG 2019.
7. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003;362:640-650.

-
8. Berger AM, VonEssen S, Kuhn BR, et al. Feasibility of a sleep intervention during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:1431-1441.
 9. Sweeney C, Neuenschwander H, Bruera E. Fatigue and Asthenia. Em Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3^a ed. Oxford. Oxford University Press. 2004:560-568.
 10. Bruera E, Valero V, Driver L, et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2073-2078.
 11. Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc* 2000;75:711-721.
 12. Spathis A, Dhillan R, Booden D, Forbes K, Vrotsou K, Fife K. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: a pilot study. *Palliat Med* 2009; 23: 325–331.
 13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_pt.pdf (consultado em 16/10/2022).
 14. Klasson C, Frankling MH, Hagelin CL, Björkhem-Bergman L. Fatigue in Cancer Patients in Palliative Care - A Review on Pharmacological Interventions. *Cancers* 2021, 13, 985.
 15. Correa-Morales JE, Cuellar-Valencia L, Mantilla-Manosalva N, Quintero-Munoz E, Iriarte-Aristizábal MF, Giraldo-Moreno S, Rodríguez-Campos LF. Cancer and Non-cancer Fatigue Treated with Bupropion: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2023;65:e21–e28.
 16. Chow R, Bruera E, Sanatani M, et al. Cancer-related fatigue - pharmacological interventions: systematic review and network meta-analysis *BMJ Support Palliat Care* Epub ahead of print: 2021.