

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Karen de Souza Abrahão

Fatores associados à fadiga em mulheres com câncer de mama: estudo de uma coorte hospitalar no Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2021

Karen de Souza Abrahão

Fatores associados à fadiga em mulheres com câncer de mama: estudo de uma coorte hospitalar no Rio de Janeiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia Geral.

Orientadora: Prof.^a Dra. Inês Echenique Mattos.

Coorientadores: Prof.^a Dra. Anke Bergmann e Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo.

Rio de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: Factors associated with fatigue in breast cancer women: a hospital cohort study in Rio de Janeiro.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

A159f Abrahão, Karen de Souza.
 Fatores associados à fadiga em mulheres com câncer de mama:
 estudo de uma coorte hospitalar no Rio de Janeiro / Karen de Souza
 Abrahão. — 2021.
 108 f. : il. ; tab.

 Orientadora: Inês Echenique Mattos.
 Coorientadores: Anke Bergmann e Cleber Nascimento do Carmo.
 Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de
 Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

 1. Neoplasias da Mama. 2. Fadiga. 3. Fatores Epidemiológicos.
 4. Fatores de Risco. 5. Estudos de Coortes. 6. Incidência.
 7. Mortalidade. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.99449

Karen de Souza Abrahão

Fatores associados à fadiga em mulheres com câncer de mama: estudo de uma coorte hospitalar no Rio de Janeiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 23 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Laura Ferreira de Rezende Franco
Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof.^a Dr. Luiz Cláudio Santos Thuler
Instituto Nacional de Câncer
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes Oliveira
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia

Prof. Dr. Andrey Moreira Cardoso
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Inês Echenique Mattos (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por teus planos serem maiores que meus sonhos.

Aos meus pais Sandra e Jorge. Em especial a minha mãe que mesmo de mãos atadas no processo acadêmico sempre aparecia com um “Tem algo que possa fazer? Eu posso digitar...” além de todo apoio emocional.

A minha orientadora Dra Inês Echenique por todos os ensinamentos, disponibilidade, apoio, compreensão e muita paciência ao longo desses quatro anos.

A minha coorientadora e amiga Dra Anke Bergmann que me inseriu no mundo acadêmico ainda na graduação, me acompanha há 12 anos e é meu espelho profissional.

Ao meu coorientador Cleber Carmo que me apresentou um universo estatístico desconhecido e cheio de aprendizado e desafios.

A nossa gerente de projeto e amiga de longa data Suzana Aguiar que foi cobrança quando devia, foi suporte integral, foi “mãe”. Com agilidade, praticidade e muita boa vontade foi muito importante em todo o processo. Muito obrigada Suzi, tudo sempre deu certo porque teve você à frente!

A todo corpo docente do Programa de Pós Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública por todo conhecimento adquirido.

Às pacientes do Hospital do câncer III/INCA que aceitaram participar da nossa pesquisa e contribuíram para não só esse trabalho como muitos outros.

A duas amigas amadas da vida acadêmica: Julia Medina que foi cabeça, corpo e braço desse projeto em muitos momentos que eu estive ausente e Thais Conde que foi um grande presente que o projeto botou na minha vida.

Sem palavras para agradecer à Grazielle Rodrigues: amizade, parceria, compreensão, aprendizado, orientação e só admiração por essa mulher maravilhosa que me ensinou e me ajudou demais. Amiga eu não teria conseguido sem você!!!

A todos os alunos que passaram pelo projeto “Atividade física” sem a qual essa tese não seria possível: Tiago Veiga, Gabriella Batista, Carolina Sá, Thayná Duarte, Romulo Heitor, Thauanne Gonçalves, Raphaela Lucena, Louise Acalantis, Thamis Seippel e Nathalia Ewbank.

As amigas Giselle Medeiros e Letícia Lima. Muito obrigada por serem ouvidos, compreensão e muita identificação na vida acadêmica.

À minha grande amiga, companheira e também doutoranda de outro programa Danielle Aprígio, que dividiu comigo todas as etapas desses quatro anos de doutorado em paralelo ao trabalho no Hospital Central da aeronáutica e a vida militar.

As demais companheiras da FAB: Amanda Chain (que possibilitou muitas disciplinas com trocas de serviço), Juliana Sibilo (que é meu apoio diário no trabalho e fora), Adriana Nielsen (que autorizou as muitas trocas de serviço e plantão), Danielle Bittencourt (sempre transmitindo otimismo e experiência) e Gisela Freitas (que na reta final da jornada trouxe positividade e apoio).

Meu agradecimento sincero a todos que participaram, apoiaram e torceram de alguma forma por esse momento.

RESUMO

O câncer de mama é o mais incidente e a principal causa de morte entre as mulheres no mundo, sendo considerado uma preocupação de saúde pública global. O tratamento para esta neoplasia é agressivo e a presença de efeitos adversos é comum, sendo a fadiga oncológica um dos principais relatados. A etiologia da fadiga oncológica é multifatorial, estando relacionada à própria biologia tumoral e aos tratamentos oncológicos isolados ou combinados, além de sofrer a influência de outras condições como dor, sofrimento emocional, anemia, distúrbios no sono, desequilíbrio nutricional, diminuição da funcionalidade e comorbidades. A associação da fadiga com esses fatores, assim como suas interrelações, não está ainda bem elucidada. Sendo assim, esta tese teve por objetivo analisar os fatores associados à fadiga oncológica e as suas interrelações na linha de base de uma coorte de mulheres com câncer de mama incidente e, posteriormente, a associação desses fatores com a variação da fadiga ao longo do tratamento neoadjuvante. Primeiramente foi realizado um estudo seccional na linha de base da coorte, constituída por 724 mulheres com câncer de mama matriculadas no Instituto Nacional do Câncer e, por meio de uma análise de caminhos, analisou-se as interrelações entre a fadiga oncológica e os fatores associados identificados na literatura. Sintomas depressivos, insônia, índice de massa corporal, idade, estado civil, nível de atividade física e força de prensão palmar estiveram associados de forma direta à fadiga oncológica antes do início do tratamento. Posteriormente, foi realizado um estudo de coorte prospectivo com 427 mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante. A avaliação da fadiga e demais fatores associados foi realizada no início, entre ciclos e ao término do tratamento. O método estatístico utilizado foi o GEE (*Generalized Estimating Equations*). A média do escore de fadiga diminuiu até o final do segundo esquema, representando a piora do sintoma. O aumento na idade, a presença de sobrepeso e obesidade, o relato de insônia, a presença de sintomas depressivos e o relato de dor pioraram significativamente este sintoma. Esses resultados possibilitam estratificar e tratar não só a fadiga oncológica como os fatores associados à mesma em mulheres com câncer de mama.

Palavras-chave: câncer de mama, fadiga, fatores epidemiológicos.

ABSTRACT

Breast cancer is the most incident and the leading cause of death among women in the world, being considered a global public health concern. The treatment of this neoplasm is aggressive, and the presence of adverse effects is common, with cancer related fatigue being one of the most reported. The etiology of cancer related fatigue is multifactorial, being related to the tumor biology itself and to isolated or combined cancer treatments, and being influenced in addition by other conditions such as pain, emotional distress, anemia, sleep disorders, nutritional imbalance, decreased functionality and comorbidities. The association of fatigue with these factors and their interrelations are still not well understood. Therefore, this thesis aimed to analyze the factors associated with cancer fatigue in the literature and their interrelationships at the baseline of a cohort of women with incident breast cancer and, subsequently, the association of these factors with the variation in fatigue throughout neoadjuvant treatment. Firstly, a cross-sectional study was carried out at the baseline of the cohort of women with breast cancer enrolled at the National Cancer Institute through a path analysis of 724 women. It was possible to analyze the interrelationships between fatigue and its associated factors. Depressive symptoms, insomnia, body mass index, age, marital status, level of physical activity and hand grip strength were directly associated with cancer fatigue before the start of treatment. Subsequently, a prospective cohort study was conducted with 427 women submitted to neoadjuvant chemotherapy. The assessment of fatigue and its associated factors was performed at the beginning, between cycles and at the end of the treatment. The statistical method used was GEE (Generalized Estimating Equations). The average fatigue score decreased until the end of the second regimen, representing the worsening of the symptom. The increase in age, the presence of overweight and obesity, the report of insomnia, the presence of depressive symptoms and the report of pain significantly worsened this symptom. These results make it possible to stratify and treat not only cancer related fatigue but the associated factors in women with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, fatigue, epidemiologic factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|-----------------|--|----|
| Quadro 1 | Quadro dos principais instrumentos para mensuração da fadiga oncológica..... | 26 |
| Figura 1 | Fluxograma da coleta de dados do projeto “Influência da Atividade Física na Qualidade de vida, complicações do tratamento e prognóstico de mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA” | 33 |
| Figura 2 | Fluxograma da população dos estudos..... | 39 |
| Artigo 1 | | |
| Figura 1 | Diagrama de caminho: Modelo inicial (I) explanatório da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 52 |
| Figura 2 | Diagrama de caminho: Modelo final (II) explanatório da fadiga explanatório da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 54 |
| Artigo 2 | | |
| Figura 1 | Trajetória geral e médias estimadas da fadiga oncológica ao longo do tratamento quimioterápico neoadjuvante de mulheres com câncer de mama (N=427), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 76 |

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

| | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | Características sociodemográficas e clínicas das mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 50 |
| Tabela 2 | Matriz de correlação de Spearman entre as variáveis consideradas para o modelo teórico na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 51 |
| Tabela 3 | Análise de caminhos do modelo I (modelo teórico) explanatório da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 53 |
| Tabela 4 | Análise de caminhos do modelo II (modelo final) da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 55 |
| Tabela 5 | Comparativo das medidas utilizadas como ajuste do modelo I e II da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 56 |

Artigo 2

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Características sociodemográficas da coorte de mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (N=427), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 72 |
| Tabela 2 | Características clínicas da coorte de mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (N=427), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 73 |
| Tabela 3 | Diferenças entre as covariáveis do estudo segundo todos os momentos de avaliação para quimioterapia neoadjuvante (N=427) na coorte de mulheres com câncer de mama, Rio de Janeiro, 2017-2018..... | 74 |
| Tabela 4 | Análise simples e múltipla das covariáveis e a variação de fadiga oncológica na coorte de mulheres com câncer de mama ao longo do tratamento quimioterápico neoadjuvante (N=427), Rio de Janeiro, 2017-2018 | 75 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------|--|
| ACT | Adriamicina/doxorubicina e ciclofosfamida + Docetaxel |
| BFI | <i>Brief Fatigue Inventory</i> |
| BFS | <i>Bidimensional Fatigue Scale</i> |
| BLS | Biópsia de linfonodo sentinela |
| BRCA1 | <i>Breast cancer type 1</i> |
| BRCA2 | <i>Breast cancer type 2</i> |
| CAAE | Certificado de Apresentação de Apreciação Ética |
| CDI | Carcinoma ductal invasivo |
| CFI | <i>Comparative Fit Index</i> |
| CFS | <i>Chalder Fatigue Scale</i> |
| CID | Código Internacional de Doenças |
| CID-0 | Classificação Internacional de Doenças para Oncologia |
| CIRS-G | <i>Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric</i> |
| CM | Centímetros |
| CMF | Ciclofosfamida, metotrexato + 5-fluorouracil |
| CT | Ciclofosfamida + docetaxel |
| DCNT | Doenças crônicas não transmissíveis |
| EORTC QLQ-C30 | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30</i> |
| EORTC QLQ-FA13 | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Fatigue Quality-of-Life Questionnaire-13</i> |
| ENSP | Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca |
| FAC | 5-fluorouracil + adriamicina/doxorubicina + ciclofosfamida |
| FACIT-FATIGUE | <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy General Questionnaire- Fatigue scale</i> |
| FACT-F | <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy-Fatigue</i> |
| FACT-G | <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General;</i> |
| FQ | <i>Fatigue Questionnaire</i> |
| FEC | 5-fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz |

| | |
|------------|---|
| FS-A | <i>Fatigue Scale-Adolescent</i> |
| FS-C | <i>Fatigue Scale-Child</i> |
| FSI | <i>Fatigue Symptom Inventory</i> |
| GDS | <i>Geriatric depression scale</i> |
| GEE | <i>Generalized Estimating Equations</i> |
| HCIII | Hospital do Câncer III |
| HER2 | Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geográfica e Estatística |
| IC | Intervalo de confiança |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva |
| IPAQ | <i>International Physical Activity Questionnaire</i> |
| KG | Quilogramas |
| LA | Linfadenectomia axilar |
| M | Metros |
| MECVI | <i>Maximum-Likelihood Expected Cross-Validation Index</i> |
| METS | Equivalente metabólico |
| MFI | <i>Multidimensional Fatigue Inventory</i> |
| MFSI-SF | <i>Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form</i> |
| MIN | Minutos |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| PedsQL MFS | <i>Pediatric Quality-of-Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale</i> |
| PFS-12 | <i>Piper Fatigue Scale-12</i> |
| PFS-R | <i>Piper Fatigue Scale-Revised</i> |
| POMS | <i>Profile of Mood States</i> |
| POMS-F | <i>Profile of Mood States-Fatigue</i> |
| PROMIS-F | <i>Patient Reported Outcome Measurement Information System-Fatigue</i> |
| QICC | <i>Corrected Quasi-likelihood under Independence Model Criterion</i> |
| RMSEA | <i>Root Mean Square Error Of Approximation</i> |
| SCFS-R | <i>Schwartz Cancer Fatigue Scale-Revised</i> |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TNM | Tamanho do tumor, número de linfonodos, metástase à distância |

UICC
WHO

Union for International Cancer Control
World Health Organization

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO | 15 |
| 2.1 | CÂNCER DE MAMA | 15 |
| 2.1.1 | Incidência | 15 |
| 2.1.2 | Mortalidade | 16 |
| 2.1.3 | Fatores de risco para o câncer de mama | 16 |
| 2.1.4 | Tratamento do câncer de mama | 17 |
| 2.2 | FADIGA ONCOLÓGICA | 20 |
| 2.2.1 | Fatores associados à fadiga oncológica | 22 |
| 2.2.2 | Diagnóstico de fadiga | 25 |
| 2.2.3 | Tratamento de fadiga relacionada ao câncer | 28 |
| 3 | OBJETIVOS | 31 |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL | 31 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 31 |
| 4 | MÉTODOS | 32 |
| 4.1 | FONTE DE DADOS | 32 |
| 4.2 | TIPO DE ESTUDO | 33 |
| 4.3 | VARIÁVEIS DO ESTUDO | 34 |
| 4.3.1 | Variável de Desfecho: Fadiga oncológica | 34 |
| 4.3.2 | Variáveis independentes | 35 |
| 4.3.3 | Aspectos éticos | 38 |
| 5 | RESULTADOS | 40 |
| 5.1 | ARTIGO 1. FADIGA ONCOLÓGICA NA LINHA DE BASE DE UMA COORTE DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: MODELO EXPLICATIVO MULTIFATORIAL | 40 |
| 5.2 | ARTIGO 2. ALTERAÇÕES DOS NÍVEIS DE FADIGA ONCOLÓGICA DURANTE O TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE | 61 |
| 6 | CONCLUSÃO | 81 |
| | REFERÊNCIAS | 82 |
| | ANEXO A - INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS (RECRUTAMENTO E SEGUIMENTO) | 91 |

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, devido ao aumento da expectativa de vida e, em consequência, maior tempo de exposição a fatores de risco, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) vem adquirindo grande importância no cenário da saúde pública mundial (GHONCHEH, SOLTANI, SALEHINIYA, 2016).

Na população feminina, entre as DCNT, destaca-se o câncer, em particular, o tumor de mama, que representa 24,2% de todas as neoplasias, excluídos os cânceres de pele não melanoma (BRAY *et al.*, 2018). Esta é, também, a mais frequente causa de morte por câncer entre as mulheres no mundo representando 16% do total de mortes (BRAY *et al.*, 2018). Contudo, este tumor, quando diagnosticado em fase precoce, é considerado de bom prognóstico, constituindo-se, dessa forma, em importante alvo das estratégias de atenção à saúde (ABRAHÃO *et al.*, 2015; CECILIO *et al.*, 2015; DESANTIS *et al.*, 2015).

A meta do tratamento do câncer de mama consiste na cura, no prolongamento da vida útil e na melhora da qualidade de vida (WAKS & WINER, 2019). Ainda assim, devido à agressividade de alguns tratamentos é comum ocorrerem efeitos adversos como fadiga, ansiedade e depressão, limitações no movimento do ombro, linfedema, dor e alterações sensoriais, além de toxicidades, que limitam a qualidade de vida dessas pacientes (DO, CHO, JEON, 2015).

A fadiga oncológica é um dos principais sintomas relatados por mulheres com câncer de mama, apresentando prevalência de aproximadamente 80% (variando entre 30% e 90%) nos estudos (HENRY *et al.*, 2008; NARAYANAN & KOSHY, 2009; CAMPOS *et al.*, 2011; MANIR *et al.*, 2012; BOWER, 2014; LAMINO *et al.*, 2015; TIAN *et al.*, 2016). Este sintoma pode variar de intensidade nas diferentes fases do tratamento, sendo muitas vezes negligenciado e raramente prevenido ou tratado, ocasionando limitações às pacientes e, também, ao retorno às atividades após o mesmo, já que pode persistir por alguns anos (ZOMKOWSKI *et al.*, 2018).

A fadiga oncológica pode ser definida como “um cansaço físico, emocional e/ou cognitivo de caráter angustiante, persistente e subjetivo, ou ainda uma exaustão relacionada ao câncer ou a seu tratamento, que não é proporcional à atividade recente e interfere na função diária” (BERGER *et al.*, 2018). Possui etiologia multifatorial, estando essa relacionada à própria biologia tumoral e aos tratamentos oncológicos isolados ou

combinados (BERGER, GERBER, MAYER, 2012), além de sofrer a influência de outras condições como dor, sofrimento emocional, anemia, distúrbios no sono, desequilíbrio nutricional, diminuição da funcionalidade e comorbidades (BØDTCHER *et al.*, 2015; JUNGHAENEL *et al.*, 2015; ROCHA *et al.*, 2016; MAO *et al.*, 2018; BOWER *et al.*, 2019).

A associação da fadiga oncológica com outros fatores é complexa e contraditória (LAMINO *et al.*, 2015). Este cenário é agravado pelo fato de que a maioria dos estudos que abordaram este tema tem delineamento seccional. Os poucos estudos com delineamento longitudinal abordam somente a fadiga após um tratamento específico, ou apenas a relação da fadiga com um sintoma específico (MANIR *et al.*, 2012; SCHMIDT *et al.*, 2017; TABRIZI & ALIZADEH, 2017; BOWER *et al.*, 2019). Não foram encontrados estudos longitudinais que abordassem este tema na população brasileira.

Dessa forma, esta tese teve por objetivo analisar os fatores associados à fadiga oncológica e as suas interrelações na linha de base de um coorte de mulheres com câncer de mama incidente atendidas em um hospital de referência no Rio de Janeiro e, posteriormente, analisar a associação desses fatores com a variação da fadiga ao longo do tratamento neoadjuvante desse câncer.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CÂNCER DE MAMA

2.1.1. Incidência

O câncer de mama apresentou a maior incidência global em 2020, ultrapassando o câncer de pulmão, sendo estimados 2,3 milhões de novos casos da doença, representando 11,7% do total de casos de câncer (SUNG *et al.*, 2021). Entre as mulheres, esta neoplasia foi responsável por 1 em cada 4 casos de câncer (SUNG *et al.*, 2021)

Sua incidência varia nas diferentes regiões do mundo. Com base em dados de 2020 da Globocan, as taxas de câncer de mama entre as mulheres variavam da seguinte forma: 45,3/100.000 na Ásia, 27,8/100.000 na África, 63,2/100.000 na América Latina e Caribe, 137,2/100.000 na Europa, 121,4/100.000 na Oceania e 151,2/100.000 na América do Norte (GLOBOCAN, 2020).

O conhecimento sobre as causas da variação da incidência do câncer de mama ainda é controverso, porém acredita-se que vários fatores influenciam no risco de desenvolver a doença como fatores genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida, como por exemplo, idade, fatores gestacionais, lactação, obesidade e inatividade física (DESANTIS *et al.*, 2015; ZHOU, ZHAO, PENG, 2015; MOMENIMOVAHED & SALEHINIYA,-2019; SUNG *et al.*, 2021).

Observam-se também diferenças entre as taxas de incidência, quando comparados os diferentes grupos etários. As estimativas mundiais para 2018 mostram o aumento progressivo da incidência da doença com o avanço da idade (BRAY *et al.*, 2018). Segundo a estimativa mundial relativa ao ano de 2018, observaram-se taxas de incidência mais altas nas faixas etárias de 50 a 64 anos e 65 a 79 anos correspondendo, respectivamente a 144/100.000 e 185,5/100.000, enquanto nas mulheres abaixo dos 50 anos essas taxas corresponderam a 23,1/100.000 (GLOBOCAN, 2020).

No Brasil, para o biênio 2020-2022, foi estimada a ocorrência de 66.280 casos novos de câncer de mama, com uma taxa bruta estimada de 61,61/100.000 mulheres (INCA, 2020). Esse câncer é o mais incidente na população feminina em todas as regiões brasileiras, exceto na região norte, na qual está em segundo lugar, após o câncer de colo de útero (OLIVEIRA *et al.*, 2015). Segundo estimativas mais recentes, a distribuição entre as regiões brasileiras é a seguinte: Sul (71,16/100.000 mil), Sudeste

(81,06/100.000), Centro-Oeste (45,24/100.000), Nordeste (44,29/100.000) e Norte (21,34/100.000) (INCA, 2020).

2.1.2. Mortalidade

O câncer de mama é a quinta causa de mortalidade por câncer no mundo, sendo o mais frequente entre as mulheres com 685.000 mortes, representando 1 a cada 6 mortes pela doença (SUNG *et al.*, 2021). A mortalidade por essa doença reduziu em países de alta renda, enquanto a incidência reduziu ou se manteve estável; em contrapartida, em países em transição socioeconômica, ambas as taxas aumentaram, em consequência de diferenças nos padrões dos fatores de risco, do acesso a detecção precoce e ao tratamento oportuno (DESANTIS *et al.*, 2015). As taxas de mortalidade aumentaram em países como Brasil, Colômbia, Equador, Egito, Guatemala e México, entre outros (DESANTIS *et al.*, 2015). Nos Estados Unidos, entre os anos de 1989 a 2017, as taxas de mortalidade por essa neoplasia caíram 40%, representando 375.900 mortes evitadas por essa doença (DESANTIS *et al.*, 2019).

No Brasil, ocorreram, em 2017, 16.724 óbitos por câncer de mama feminina, o equivalente a um risco de 16,16 por 100.000 mulheres (INCA, 2018). Os óbitos por câncer de mama na população feminina vêm aumentando a cada ano, sendo que, no período de 2011-2015, representaram 15,7% do total de óbitos por câncer, com destaque para as maiores taxas de mortalidade nas regiões Sul e Sudeste (Brasil, 2018).

Na análise de 32 tipos de câncer em 195 países e territórios, entre os anos de 2005 e 2015, o câncer de mama foi responsável por cerca de 15,4 milhões de anos de vida saudáveis perdidos tanto por mortalidade prematura como por incapacidades e sequelas relacionadas à doença (FITZMAURICE *et al.*, 2017).

2.1.3. Fatores de risco para o câncer de mama

Tratando-se de uma doença multicausal, a etiologia do câncer de mama pode envolver características inerentes ao indivíduo ou ao ambiente, como fatores biológicos, endócrinos, relacionados à vida reprodutiva, comportamento e estilo de vida (FITZMAURICE *et al.*, 2017).

Sexo e a idade são fatores de risco bem documentados na literatura científica. As mulheres têm cerca de 100 vezes mais chance de ter câncer de mama em relação aos homens e essa doença, na população feminina, é mais comum com o aumento da idade (FITZMAURICE *et al.*, 2017; FENG *et al.*, 2018).

A história familiar de câncer de mama é de extrema relevância, já que o risco de ter a doença é duas vezes maior quando há relato de ocorrência em parentes de primeiro grau (FENG *et al.*, 2018). Um componente genético hereditário pode predispor à doença, se houver pelo menos uma das seguintes características: parentes afetados em três gerações sucessivas, dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa, casos de câncer de mama bilateral, casos de câncer de mama em homens (AMENDOLA & VIEIRA, 2005)

Cinco a dez por cento dos casos da doença estão ligados a mutações genéticas, dentre elas, a mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 (SUN *et al.*, 2017; FENG *et al.*, 2018). O risco de desenvolvimento da doença em mulheres com essas mutações pode chegar a 80% (AMENDOLA & VIEIRA, 2005).

Outros fatores como idade (mais frequente em mulheres pós-menopausa); tecido mamário denso (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama); a raça (brancas não hispânicas seguidas de pretas); a idade menstrual (a menarca precoce e menopausa tardia devido ao maior tempo de exposição ao estrogênio); história reprodutiva (primeira gestação após os 35 anos; nuliparidade, que pode ser explicada por uma diferenciação celular com ciclos mais longos e menos sensíveis aos efeitos de carcinógenos em longo prazo após a gestação); terapias de reposição hormonal (BAN; GODELLAS, 2014; KAMIŃSKA *et al.*, 2015; FENG *et al.*, 2018; MOMENIMOVAHED & SALEHINIYA, 2019; KONG *et al.*, 2020).

Alguns fatores de risco para o câncer de mama são modificáveis, como aqueles relacionados ao estilo de vida (inatividade física, uso regular de álcool, obesidade, dieta rica em gorduras saturadas e pobre em frutas e verduras, tabagismo) e aqueles relacionados ao ambiente (exposição à radiação e à terapia de reposição hormonal) (FITZMAURICE *et al.*, 2017; KOLAK *et al.*, 2017; SILVA & GONÇALVES, 2017; SAUTER, 2018).

2.1.4 Tratamento do câncer de mama

As possibilidades terapêuticas para esta neoplasia consistem em cinco modalidades: os tratamentos locais que são a cirurgia e a radioterapia e os tratamentos sistêmicos compostos por quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica com anticorpo monoclonal inibidor de HER2. Essas modalidades raramente são usadas de forma isolada e sim em conjunto, de acordo com a susceptibilidade do tumor (SHAH, ROSSO, NATHANSON, 2014). A escolha do melhor tratamento vai depender do subtipo e estadiamento do tumor e da escolha da paciente (WAKS & WINER, 2019).

As terapias sistêmicas e a radioterapia podem ser administradas de forma neoadjuvante, com a intenção de redução tumoral, tornando viável a abordagem de tumores antes não ressecáveis e, conseqüentemente, melhorando o prognóstico; e de forma adjuvante, indicada após o tratamento cirúrgico com intenção curativa; além disso, existe ainda o tratamento paliativo, utilizado para controle de sintomas (WAKS & WINER, 2019).

O tratamento neoadjuvante consiste na terapia sistêmica feita no período pré operatório para tumores localmente avançados e inoperáveis, tendo como objetivo tornar pacientes inoperáveis em elegíveis para cirurgia e, até mesmo, reduzir a extensão e morbidade de cirurgias curativas, podendo aumentar a probabilidade de cirurgias conservadoras (KORDE et al., 2021).

Os esquemas com boa resposta prognóstica mais amplamente utilizados na quimioterapia neoadjuvante incluem, em sua maioria, a classe das antraciclina, seguida de taxanos, podendo ou não serem combinadas com outras drogas como fluoracil e ciclofosfamida (PATHAK et al., 2018). As antraciclina mais utilizadas são a doxorrubicina e a epirrubicina que atuam, de forma geral, evitando a replicação celular por meio de diferentes mecanismos (ALMEIDA et al., 2005; PATHAK et al., 2018). Já os taxanos mais utilizados são o docetaxel ou paclitaxel com a função de interromper a divisão celular ou destruir a célula cancerígena (BLAND et al., 2019).

A dose dos medicamentos a ser administrada é calculada a partir da superfície corporal total (m^2) e a administração feita com a dose mais alta tolerada com intervalos de 21 a 28 dias entre as infusões (KIRJNE e PINHEIRO, 2007; SANTOS et al., 2017).

O tratamento cirúrgico deve ser realizado de acordo com o estadiamento clínico e com a condição física do paciente e tem a finalidade de controlar localmente a doença, preservar margens cirúrgicas livres de tumor, auxiliar no manejo terapêutico e contribuir

para um resultado estético satisfatório (SILVA & GONÇALVES, 2017; VIEIRA, 2017). Podem ser realizadas cirurgias conservadoras, caracterizadas pela retirada do tumor com margens livres preservando a estética; e as mastectomias que se dividem em mastectomia simples (retirada da mama com pele e complexo areolopapilar); mastectomia radical modificada (com preservação de um ou dois músculos peitorais acompanhada de linfadenectomia axilar) (SANTOS *et al.*, 2017). A abordagem axilar dessas mulheres pode ser: biópsia de linfonodo sentinela (BLS) (primeiro linfonodo da cadeia linfática a receber as células cancerígenas) em casos de axila clinicamente negativa; ou a linfadenectomia axilar (LA) (esvaziando de I, II ou III níveis linfáticos cervicais) realizado em caso de axilas clinicamente positivas ou em caso de BLS positivo (SANTOS *et al.*, 2017).

A radioterapia é geralmente realizada após o procedimento cirúrgico com objetivo de controle subclínico da doença, tanto na parede torácica como na cadeia de drenagem, evitando assim recidiva local em pacientes de alto risco (VIEIRA, 2017).

Existem múltiplos esquemas quimioterápicos disponíveis para o tratamento do câncer de mama e esses variam de acordo com os recursos e acesso aos medicamentos. Apesar dos avanços conquistados, ainda hoje a quimioterapia causa diversos efeitos colaterais, toxicidades e complicações decorrentes do tratamento sistêmico (GREENE & HENNESSY, 2015). As complicações relacionadas ao tratamento podem diferir entre esses esquemas, podendo afetar os cuidados de saúde e a qualidade de vida durante e após o tratamento (LEAL *et al.*, 2018).

Os protocolos quimioterápicos mais utilizados incluem: Adriamicina e ciclofosfamida + Docetaxel (ACT); Ciclofosfamida + Docetaxel (CT); Ciclofosfamida, metotrexato + 5-fluorouracil (CMF); Doxorrubicina + ciclofosfamida + 5-fluorouracil (FAC) e Epirubicina + ciclofosfamida + 5-fluorouracil (FEC) (SANTOS *et al.*, 2017).

O Trastuzumab é um anticorpo monoclonal indicado para os casos de superexpressão do HER2, exceto para aqueles tumores bem pequenos com linfonodos negativos, pacientes com comorbidades significativas ou risco elevado de complicações cardíacas. De acordo com a literatura científica esse tratamento demonstrou, tanto de forma isolada ou combinada com demais quimioterápicos, aumentar o tempo de sobrevida global e livre de doença. Outras drogas têm sido estudadas em ensaios clínicos como estratégia para este tipo de tumor, como o lapatinib e pertuzumab (COSTA & CZERNIECKI, 2020; WAKS & WINER, 2019).

Existe ainda o tratamento com hormonioterapia que consiste em impedir o crescimento dos tumores cujos receptores hormonais se apresentam positivos na imunohistoquímica, sendo o tamoxifeno e o inibidor de aromatase (anastrozol) os medicamentos mais conhecidos (SANTOS *et al.*, 2017).

Devido à agressividade dos tratamentos oncológicos é comum encontrar malefícios como toxicidade cardíaca (doença cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doenças valvulares, pericardite crônica, arritmias etc); alteração da função reprodutora (disfunção ovariana); perda de massa óssea; pneumopatia actínica, além de alterações estéticas (AGRAWAL, 2014). Modalidades como radioterapia e quimioterapia podem causar fadiga, aumentando a prevalência e a severidade durante seu curso (YANG *et al.*, 2019)).

2.2. FADIGA ONCOLÓGICA

Um dos principais sintomas relatados por mulheres com câncer de mama é a fadiga oncológica que, diferentemente da fadiga experimentada pela população geral, na qual os sintomas são mais passageiros e melhoram com o descanso, consiste em um sintoma persistente e de maior intensidade (BOWER, 2014). Segundo a NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), a fadiga oncológica pode ser definida como um cansaço físico, emocional e/ou cognitivo de caráter angustiante, persistente e subjetivo, ou ainda uma exaustão relacionada ao câncer ou a seu tratamento, que não é proporcional à atividade recente e interfere na função diária (BERGER *et al.*, 2018).

A prevalência desse tipo de fadiga em pacientes submetidas à quimioterapia e/ou radioterapia varia entre 30% e 90% (HENRY *et al.*, 2008; NARAYANAN & KOSHY, 2009; CAMPOS *et al.*, 2011; MANIR *et al.*, 2012; BOWER, 2014; LAMINO *et al.*, 2015; TIAN *et al.*, 2016). No entanto, a maioria das pacientes acometidas não recebe tratamento específico para esse sintoma, já que o mesmo é subestimado ou não relatado por pacientes e /ou profissionais de saúde (HENRY *et al.*, 2008; MANIR *et al.*, 2012; MAO *et al.*, 2018).

A fadiga oncológica é um sintoma multifatorial que pode sofrer influência de condições como ansiedade, sedentarismo ou baixo nível de atividade física antes da cirurgia do câncer de mama, dor, efeitos colaterais de medicamentos, sofrimento

emocional, anemia, distúrbios do sono, desequilíbrio nutricional, diminuição da funcionalidade e comorbidades (BØDTCHER *et al.*, 2015; JUNGHAENEL *et al.*, 2015; ROCHA *et al.*, 2016; MAO *et al.*, 2018; BOWER *et al.*, 2019).

Além disso, existem relatos da participação de biomarcadores como as citocinas inflamatórias na promoção da fadiga. Essas substâncias seriam liberadas pelo próprio tumor, por dano tecidual causado pelo tratamento, ou por meio de sinalização do sistema nervoso central, na promoção da fadiga, as mesmas (BERGER, GERBER, MAYER, 2012). Existe evidência limitada no que diz respeito à associação entre esses biomarcadores e a fadiga relacionada ao câncer, embora citocinas pró-inflamatórias da família das interleucinas estejam associadas a este sintoma, sendo necessários estudos que expliquem melhor esses mecanismos (SALIGAN *et al.*, 2015).

Segundo observado por Bødtcher e colaboradores (2015), a maior prevalência de fadiga ocorre antes e durante o tratamento do câncer (BØDTCHER *et al.*, 2015). Em pacientes que realizaram quimioterapia, a fadiga pré-tratamento foi considerada um fator de risco para o declínio funcional após o tratamento em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos (HURRIA *et al.*, 2019). Biering e colaboradores (2020) acompanharam 332 mulheres da mamografia até 50 meses e avaliaram a fadiga por meio do *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI-20), encontrando um grande aumento de fadiga relatado pelas mulheres com câncer de mama, especialmente nos primeiros seis meses, seguida por uma lenta diminuição ao longo do tempo.

Muitas sobreviventes do câncer de mama experimentam a fadiga como importante fator limitante da qualidade de vida nos domínios: físico, psicológico e de relações sociais, quando comparadas a mulheres da mesma idade sem história de câncer (KLUTHCOVSKY & URBANETZ, 2015). O risco de ficar longe do trabalho por muito tempo é 2,5 vezes maior para um sobrevivente de câncer que sente fadiga severa em comparação com um paciente que sente nenhuma ou pouca fadiga (SPELTEN *et al.*, 2003).

Em um estudo brasileiro, realizado no estado do Paraná, foi utilizada a escala de fadiga de Piper revisada em sobreviventes do câncer de mama que já tivessem finalizado o tratamento, estando em curso somente de hormonioterapia e com mais de um ano do diagnóstico, a fim de minimizar efeitos colaterais agudos do tratamento oncológico. A prevalência de fadiga entre essas mulheres sobreviventes do câncer de mama

correspondeu a 37,6% e se mostrou associada à idade e a sintomas como dor, dispnéia, insônia, náusea e vômito (KLUTHCOVSKY *et al.*, 2012). Na metanálise de Ma e colaboradores (2020), que incluiu 84 artigos envolvendo 144.813 indivíduos, foi encontrada uma prevalência combinada de 52 % (IC95%: 48-56%, $I^2=99,7\%$, $p<0,001$).

2.2.1. Fatores associados à fadiga oncológica

A fisiopatologia e os fatores etiológicos da fadiga relacionada ao câncer ainda representam um desafio, já que este sintoma envolve múltiplas causas coexistentes e, algumas vezes, com efeitos aditivos como, por exemplo: efeitos do tratamento oncológico, comorbidade, fatores psicossociais e, ainda, efeitos diretos do tumor (BOWER, 2019). A associação da fadiga oncológica com outros fatores é complexa e contraditória (LAMINO *et al.*, 2015). Este cenário é agravado pelo fato de que a maioria dos estudos que abordaram este tema tem delineamento seccional e os poucos com delineamento longitudinal abordaram somente a fadiga após um tratamento específico, ou apenas a relação da fadiga com um sintoma específico, (MANIR *et al.*, 2012; SCHMIDT *et al.*, 2017; TABRIZI & ALIZADEH, 2017; BOWER *et al.*, 2019). Não foram encontrados estudos longitudinais que abordassem este tema na população brasileira.

Em relação às características sociodemográficas, na revisão de literatura de Bower e colaboradores (2019), foram identificados os seguintes preditores para a fadiga geral: idade jovem, menor renda e/ou menor nível educacional e história de maus tratos na infância que, segundo os autores, seriam características que poderiam sugerir um fenótipo vulneral (BOWER *et al.*, 2019). Outras características como raça/cor da pele, status marital e índice de massa corporal não foram estatisticamente significantes (BOWER *et al.*, 2019). Já na metanálise de Abrahams e colaboradores (2016), ter um companheiro foi considerado um fator de proteção para fadiga (RR 0.96, 95% CI 0.93–0.98) (ABRAHAMS *et al.*, 2016).

Sintomas como a dor, comum em pacientes oncológicos, podem causar distúrbios do sono e, conseqüentemente, uma falta de energia levando à fadiga; inversamente, a fadiga também pode causar distúrbios do sono e a combinação desses sintomas aumentaria a sensibilidade à dor, mais uma vez evidenciando a complexidade dessas associações (MILADINIA *et al.*, 2018). Segundo achados de Mao e colaboradores

(2018), fadiga, dor e insônia apresentaram correlações estatisticamente significativas em sobreviventes do câncer de mama em uso de inibidores de aromatase (MAO *et al.*, 2018). Segundo metanálise recente que incluiu 84 estudos, controlar a dor é uma importante estratégia de controle da fadiga, tendo em vista que pacientes com dor tem 2,6 vezes mais chance de apresentar fadiga oncológica (MA *et al.*, 2020).

Distúrbios do sono são comuns em pacientes com câncer e sobreviventes da doença, existindo diversas explicações para essa associação, desde o estresse psicológico causado pela doença como a ativação de vias inflamatórias, porém a principal causa ainda não foi bem estabelecida (BOWER *et al.*, 2019). No estudo de coorte prospectiva de Fakihi e colaboradores (2018) que teve por objetivo analisar a incidência e a prevalência de insônia em mulheres com câncer de mama que realizaram tratamento quimioterápico, os autores observaram um aumento de 22% na prevalência de sono de pior qualidade após o início da quimioterapia, assim como houve um aumento de 25% na frequência de insônia crítica durante o tratamento (FAKIH *et al.*, 2018).

A associação da fadiga com sintomas depressivos é complexa, pois tem sido reconhecido que ela pode ser ocasionada pela depressão, assim como a depressão pode ser uma consequência da fadiga (BOWER *et al.*, 2019). Ambos os sintomas citados são agravados pelo tratamento oncológico (ANCOLI-ISRAEL *et al.*, 2014). No estudo longitudinal de Ho e colaboradores (2015) a depressão foi associada a fadiga oncológica antes, durante e depois do tratamento para o câncer de mama (HO *et al.*, 2015). Dados de um estudo de coorte misto (prospectivo e retrospectivo) que incluiu 2235 mulheres com câncer de mama, indicaram que ter depressão aumentou em 3,7 vezes a chance de fadiga moderada 18,2 vezes a chance de fadiga severa (PUIGPINÓS-RIERA *et al.*, 2020).

Alterações nutricionais e anemia são frequentemente encontradas em pacientes com câncer, sendo essas alterações oriundas do processo inflamatório gerado pela carcinogênese, ou relativas ao tratamento (ROCHA *et al.*, 2016). Diferentemente dos demais tipos de câncer, nos quais é comum a perda de peso, no câncer de mama o ganho de peso ao longo do tratamento é mais frequente (RUBIN *et al.*, 2010; ROCHA *et al.*, 2016). Segundo Kolak e colaboradores (2017), a fadiga em pacientes com câncer está relacionada à falta de apetite, efeitos adversos gastrointestinais, perda de peso e baixos níveis de albumina, porém o índice de massa corporal (IMC) elevado pode ser considerado um preditor deste sintoma em sobreviventes da doença (BOWER, 2014; KOLAK *et al.*, 2017). Dessa forma, perder ou manter o peso durante o tratamento pode

impactar diretamente neste sintoma (INGLIS *et al.*, 2020). Para Puigpinós-Riera e colaboradores (2020) em estudo longitudinal misto que avaliou os determinantes da fadiga relacionada ao câncer, após regressão logística multinomial o IMC perdeu a significância estatística.

A anemia pode ser causada por sangramento, hemólise, envolvimento da medula óssea, deficiências nutricionais, citocinas inflamatórias e mudanças na função da hemoglobina (KOLAK *et al.*, 2017). Em pacientes com câncer, para cada grau de aumento da anemia, a fadiga aumenta também (CELLA *et al.*, 2002; MANIR *et al.*, 2012). No estudo de Chaumard e colaboradores (2012), realizado na França, a anemia teve prevalência de 64% em pacientes com câncer de mama com estadiamento inicial, submetidas à quimioterapia adjuvante (CHAUMARD *et al.*, 2012). Em um estudo realizado em São Paulo, entre 2006 e 2008, observou-se que a prevalência de fadiga era maior ($p=0,03$, IC95%= 1,05-2,62) em mulheres com câncer de mama que apresentavam níveis de hemoglobina mais baixos (LAMINO *et al.*, 2015).

O tipo de tratamento oncológico realizado também tem associação com a fadiga e a sua gravidade. Por exemplo, a quimioterapia exclusiva ou combinada com outros tratamentos parece aumentar a intensidade da fadiga pós-tratamento, persistindo por até 10 anos (BERGER, GERBER, MAYER, 2012). Em mulheres tratadas com cirurgia exclusiva ou cirurgia com radioterapia, o risco estimado para esse desfecho é menor (ABRAHAMS *et al.*, 2016).

Em mulheres que realizaram radioterapia, para cada ponto a mais no escore obtido no questionário de fadiga aplicado antes do tratamento, a chance de apresentar o sintoma durante esse tratamento aumenta em 15% (COURTIER *et al.*, 2013). Dessa forma, fica clara a importância de mensurar este sintoma antes do tratamento, já que ele pode se agravar, limitando até mesmo a continuidade do mesmo (ALCÂNTARA-SILVA *et al.*, 2013).

A fadiga oncológica pode se agravar quando o tratamento adjuvante proposto é a quimioterapia, estimando-se um aumento cerca de duas vezes maior em relação à radioterapia adjuvante (ANDRYKOWSKI *et al.*, 2005; BOING *et al.*, 2018). Existem ainda relatos de que esse sintoma não diminui ao longo do tempo nessas mulheres (GOEDENDORP *et al.*, 2012). Além disso, a presença de fadiga antes do tratamento

quimioterápico pode aumentar em até três pontos os escores de fadiga pós-tratamento (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Em um estudo realizado em Taiwan foi avaliado o efeito de um programa de exercícios aeróbicos sobre a apresentação de fadiga durante o tratamento radioterápico, sendo observado que um treinamento aeróbico, de moderada a severa intensidade, realizado na esteira, diminuiu os níveis de fadiga (YANG *et al.*, 2015). O benefício da atividade física em mulheres que realizaram tratamento quimioterápico também foi demonstrado na revisão sistemática realizada por Zou e colaboradores (2014), na qual encontraram forte evidência dos benefícios de um programa de atividade física aeróbica nos níveis de fadiga relatados por essas mulheres durante o tratamento (ZOU *et al.*, 2014).

Os níveis de atividade física de pacientes com câncer de mama podem diminuir durante o curso do tratamento. Essa redução pode agravar efeitos colaterais, como a fadiga e a perda de apetite, intensificando o desgaste físico, dificultando a execução de tarefas diárias simples e piorando a qualidade de vida (SCHMIDT *et al.*, 2017; PAKIZ *et al.*, 2016). Canário e colaboradores (2016) realizaram um estudo seccional com 215 mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Rio Grande do Norte, Brasil, com o objetivo de avaliar a relação entre atividade física, fadiga e qualidade de vida. No estudo, os autores observaram correlação positiva entre os níveis de atividade física e todos os domínios de qualidade de vida ($p < 0,001$), sendo os melhores escores de qualidade de vida encontrados nas mulheres mais ativas em relação às sedentárias, e resultados similares foram encontrados em relação à fadiga, com mulheres mais ativas apresentando menos sintomas de fadiga (CANÁRIO *et al.*, 2016). Manter-se ativo durante e após o tratamento oncológico melhora fadiga oncológica, independente da modalidade de atividade física escolhida a melhora nesse sintoma e benefícios de tal prática, como hábitos de vida mais saudáveis, podem ser observados seis meses após o fim do tratamento (HILFIKER *et al.*, 2018; JUVET *et al.*, 2017).

2.2.2. Diagnóstico de fadiga

A fim de captar com precisão este sintoma, alguns instrumentos têm sido propostos na literatura, os quais apresentam variações no que diz respeito às suas propriedades psicométricas, à facilidade de aplicação e à comparabilidade com outros estudos na área (MINTON & STONE, 2008). Esses instrumentos podem ser classificados

como de abordagem unidimensional, que visam captar somente os sintomas físicos da fadiga; ou multidimensionais, que podem captar a fadiga em seus diversos aspectos (MINTON & STONE, 2008).

Na revisão de Seyidova-Khoshknabi e colaboradores (2011), foram considerados como os melhores instrumentos validados para a avaliação da fadiga o FACT-F, o CFS, o C-CFS, o BFI e o MFSI-SF (SEYIDOVA-KHOSHKNABI, DAVIS, WALSH, 2011). Um resumo dos instrumentos mais utilizados encontra-se no quadro 1.

Quadro 1: Quadro dos principais instrumentos para mensuração da fadiga oncológica.

| Medidas | Referências | Resultados | Comentários |
|--------------------------------------|----------------------|--|---|
| BFI | Mendoza 1999 | Pontuação total de fadiga, gravidade e interferência | _____ |
| EORTC QLQ-C30 fatigue scale | Whitehead 2009 | Pontuação total refletindo a severidade. | Incorporado no EORTC QLQ-C30 |
| EORTC QLQ-FA13 | Weis 2013 | Pontuação de fadiga física, emocional e cognitiva, interferência e sequela social da fadiga. | _____ |
| FACT-F | Yellen 1997 | Pontuação total refletindo a severidade da fadiga. | Referido como FACT-F quando usado com FACT-G (27 itens) |
| FACIT-fatigue | Yellen 1997 | Pontuação total refletindo a severidade. | Subescala do sistema FACT independente de 13 itens. |
| FQ | Chandler 1993 | Pontuação de fadiga física e mental. | Também conhecido com BFS ou CFS |
| FS-A | Mandrell 2011 | Pontuação total refletindo a severidade. | Para 13 a 18 anos |
| FS-C | Hinds 2010 | Pontuação total refletindo a severidade. | Para 7 a 12 anos, acessível para pais e funcionários |
| FSI | Hann 1998 | Pontuação para severidade, interferência, duração e variação diurna. | _____ |
| MFI | Smets 1995 | Pontuação para fadiga geral, física, mental, redução de atividade e motivação. | _____ |
| MFSI-SF | Stein 1998 | Pontuação para fadiga geral, física, mental, emocional e para o vigor. | _____ |
| PedsQL MFS | Varni 2002 | Pontuação para fadiga geral | Formulários autorrelatados por faixa etária (5-7, 8-12, 13-18 anos), proxy do formulário dos pais disponível. |
| PFS-12 | Reeve 2012 | Pontuação de fadiga sensorial, comportamental, afetiva e cognitiva. | _____ |
| POMS-F | McNair 1971 | Pontuação total refletindo a severidade. | Incorporado no POMS- 65 itens |
| PROMIS-F short forms | PROMIS 2014 | Pontuação bruta ou de padrão de resposta refletindo severidade | _____ |
| PROMIS-F pediatric short form | PROMIS 2014 | Pontuação bruta ou de padrão de resposta refletindo severidade. | 8-17 anos, proxy do formulário dos pais disponível. |
| SCFS-R | Schwartz & Meek 1999 | Pontuação total de fadiga e pontuação física e de fadiga percentual. | _____ |

Abreviações: BFI, Brief Fatigue Inventory; BFS, Bidimensional Fatigue Scale; CFS, Chalder Fatigue Scale; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-FA13, European Organization for Research and Treatment of Cancer Fatigue Quality-of-Life Questionnaire-13; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FQ, Fatigue Questionnaire; FS-A, Fatigue Scale-Adolescent; FS-C, Fatigue Scale-Child; FSI, Fatigue Symptom Inventory; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory; MFSI-SF, Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form; PedsQL MFS, Pediatric Quality-of-Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale; PFS-12, Piper Fatigue Scale-12; PFS-R, Piper Fatigue Scale-Revised; POMS, Profile of Mood States; POMS-F, Profile of Mood States-Fatigue; PROMIS-F, Patient Reported Outcome Measurement Information System-Fatigue; SCFS-R, Schwartz Cancer Fatigue Scale-Revised.

Adaptado de MINTON & STONE, 2008; SEYIDOVA-KHOSHKNABI, DAVIS, WALSH, 2011; BERGER *et al.*, 2015; LAI *et al.*, 2014.

Na revisão sistemática de Minton e Stone (2008), que teve por objetivo identificar os instrumentos disponíveis para mensurar a fadiga relacionada ao câncer, foi recomendado o uso dos instrumentos unidimensionais, pela facilidade de administração e por serem mais amplamente utilizados na literatura científica. Esses autores recomendaram o uso da subescala de fadiga da EORTC QLQ C30 ou FACT-F e, como ferramenta multidimensional, o FQ, para fins de investigações realizadas com pacientes oncológicos, por ser o mais estudado nesse grupo populacional.

Importante citar a escala revisada de fadiga de Piper (PFS-R) validada para população brasileira com câncer por Mota e colaboradores em 2009, apresentando boa consistência interna (α de Cronbach variando de 0,841 a 0,943), Essa escala abrange todas as dimensões da fadiga e pode ser aplicada em vários estágios da doença (Borges *et al.*, 2018; Mota *et al.*, 2009).

O FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale*) é um questionário composto por 13 itens, inicialmente elaborado para autoadministração, com o intuito de captar sintomas de fadiga e seu impacto nas atividades de vida diária e funções cotidianas nos últimos sete dias, mensurando a intensidade em cinco pontos (de “nem um pouco” a “muitíssimo”) (LAI *et al.*, 2014). Apesar de elaborado para ser autoadministrado, esse instrumento pode também ser utilizado em forma de entrevista ou por telefone, já que as técnicas são consideradas equivalentes (WEBSTER, CELLA, YOST, 2003).

O FACIT-Fatigue originou-se da combinação de duas outras escalas do sistema FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*), a FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) que engloba questões relacionadas à qualidade de vida e a FACT-An (*Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia*). A partir dos 20 itens relacionados à anemia originou-se a FACT-F (*Functional Assessment of Cancer Therapy-*

Fatigue) que foi designada para abordar questões relacionadas à qualidade de vida e fadiga, este último sintoma podendo ser mensurado de forma independente por meio de 13 itens do FACIT-Fatigue (ISHIKAWA *et al.*, 2010).

A pontuação desse instrumento varia entre 0 e 52 pontos, sendo o escore calculado pela multiplicação da soma do número de itens, dividida pelo número de itens realmente respondidos; as pontuações mais baixas indicam maior fadiga, (BØDTCHER *et al.*, 2015). Não existe uma pontuação pré-estabelecida para a população brasileira, mas sabe-se que a média da população americana é de 40 pontos com desvio padrão de 10 para mais ou menos, sendo a pontuação inferior a 30 pontos um indicativo de piora na realização das atividades de vida diária (BØDTCHER *et al.*, 2015).

O FACIT-Fatigue tem sido amplamente utilizado na avaliação de indivíduos com doenças crônicas e na população geral norte americana (LAI *et al.*, 2015). Em estudo realizado em pacientes oncológicos na cidade de Chicago (USA) por Yellen e colaboradores (1997), foi demonstrado que a subescala de fadiga teve uma boa confiabilidade teste re-teste ($r=0,90$) e boa consistência interna ($\alpha= 0,93$ e $0,95$) inicialmente e no teste re-teste. Os autores concluíram que esse instrumento poderia ser utilizado como uma medida breve, unidimensional e independente da fadiga (YELLEN *et al.*, 1997).

O FACIT-Fatigue já foi traduzido para mais de 50 idiomas e sua validação na língua portuguesa foi realizada por Ishikawa e colaboradores em 2010, como parte do sistema FACT-F, mostrando boa consistência interna ($\alpha=0,91$) e reprodutibilidade teste re-teste ($0,90$) (ISHIKAWA *et al.*, 2010). Os autores consideraram que o instrumento era uma boa ferramenta para aferição da fadiga oncológica na população brasileira, possibilitando a comparabilidade com outros países (ISHIKAWA *et al.*, 2010).

2.2.3 Tratamento de fadiga relacionada ao câncer

O tratamento da fadiga deve ser individualizado e priorizar as possíveis causas do sintoma, por exemplo, controle de dor com uso de opióides; reposição de ferro, folato e/ou vitamina B12, ou ainda eritropoietina ou transfusão nos casos de anemia crônica; correção de distúrbios metabólicos e endócrinos; estratégias nutricionais com suplementos alimentares nos casos de inapetência; um tratamento adequado para sintomas depressivos (NARAYANAN & KOSHY, 2009).

Existem algumas estratégias para amenizar este sintoma, sendo as principais as medidas educativas e o aconselhamento dos pacientes e familiares. Dessa forma, o tratamento de fadiga pode ser didaticamente dividido em farmacológico e não farmacológico, constituindo-se em uma combinação de estratégias que visam proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes que experimentam este sintoma (ZHEN-Hua *et al.*, 2016).

As estratégias farmacológicas mais conhecidas na literatura científica são:

Drogas psicoestimulantes: as principais são o metilfenidato, dexmetilfenidato e modafinil, drogas que têm sido apontadas em alguns estudos como estratégia benéfica ao tratamento não só da fadiga como de outros sintomas relacionados ao tratamento oncológico (CAMPOS *et al.*, 2011; MOHANDAS *et al.*, 2017). Apesar dos resultados positivos, ainda existem controvérsias na literatura científica e as diretrizes mais recentes não recomendam sua utilização após o tratamento do câncer (BOWER, 2014).

Drogas estimulantes de crescimento hematopoiético: são utilizados quando a causa da anemia não é identificada ou quando há persistência da mesma após o tratamento da doença de base. Os agentes utilizados para estimular a produção de eritropoietina são a epoetina e darbepoetina, ambos apresentam bons resultados em relação à fadiga e diminuem a quantidade de transfusões de sangue, porém podem aumentar o risco de evento tromboembólico (CAMPOS *et al.*, 2011; MOHANDAS *et al.*, 2017).

Existe ainda o uso de estratégias alternativas como guaraná, derivados de cafeína, L-carnitina, porém os mesmos têm pouca comprovação científica (CAMPOS *et al.*, 2011; BOWER, 2014).

As estratégias não farmacológicas mais conhecidas são:

Intervenções psicossociais: As terapias cognitivo-comportamentais têm sido apontadas como promissoras e, tanto a utilização de aconselhamento individual como em grupo, mostraram resultados positivos (CAMPOS *et al.*, 2011; TAZI & ERRIHANI, 2011).

Exercícios: O benefício de exercícios físicos tratando-se de fadiga é bem estabelecido por inúmeros autores, que demonstraram que a sua prática regular promove aumento da capacidade física e torna as atividades de vida diárias mais toleráveis por indivíduos que experimentam esse sintoma (TAZI & ERRIHANI, 2011). Além disso, reduzem o estresse e melhoram outros sintomas inerentes ao tratamento oncológico (CAMPOS *et al.*, 2011). Fica evidente uma característica preventiva do exercício no controle da fadiga oncológica, tendo em vista que começar qualquer atividade diante de um sintoma moderado a grave

torna-se um obstáculo, embora a prática de uma atividade física possa auxiliar em qualquer fase da trajetória deste sintoma (BOWER, 2014; CAMPOS *et al.*, 2011; HILFIKER *et al.*, 2018. Em relação ao tipo, intensidade e duração de exercício, não existe consenso ou algum tipo de protocolo, apenas alguns ensaios clínicos que observaram benefício na realização de determinada atividade (KOLAK *et al.*, 2017).

Atividades relacionadas à medicina alternativa e complementar como meditação, acupuntura, yoga, tai chi dentre outras técnicas de controle de estresse e ansiedade, apesar da pouca evidência científica, mostram-se benéficas ao controle da fadiga oncológica (CAMPOS *et al.*, 2011; NARAYANAN & KOSHY, 2009; XIANG *et al.*, 2017). Assim como, os efeitos da biofotomodulação na fadiga, que ocorre por meio do aumento da neurotransmissão, elevação do gradiente iônico e aumento da energia intracelular, podendo retardar o processo de fadiga muscular aumentando a microcirculação e impedindo que ocorra uma isquemia local (VASSÃO *et al.*, 2016; TOMA *et al.*, 2018).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar os fatores associados à fadiga oncológica e as suas inter-relações na linha de base e, posteriormente, a associação desses fatores com a variação da fadiga ao longo do tratamento neoadjuvante do câncer de mama em mulheres matriculadas no HCIII/INCA no período de abril de 2017 a outubro de 2018.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever os níveis de fadiga oncológica na linha de base da coorte segundo as características das pacientes.

2. Analisar as variáveis associadas à fadiga e suas inter-relações na linha de base da coorte.

3. Avaliar a alteração dos níveis de fadiga oncológica durante e após o tratamento neoadjuvante.

4. Analisar as variáveis associadas à modificação do nível de fadiga ao longo do tratamento quimioterápico neoadjuvante.

4. MÉTODOS

4.1. FONTE DE DADOS

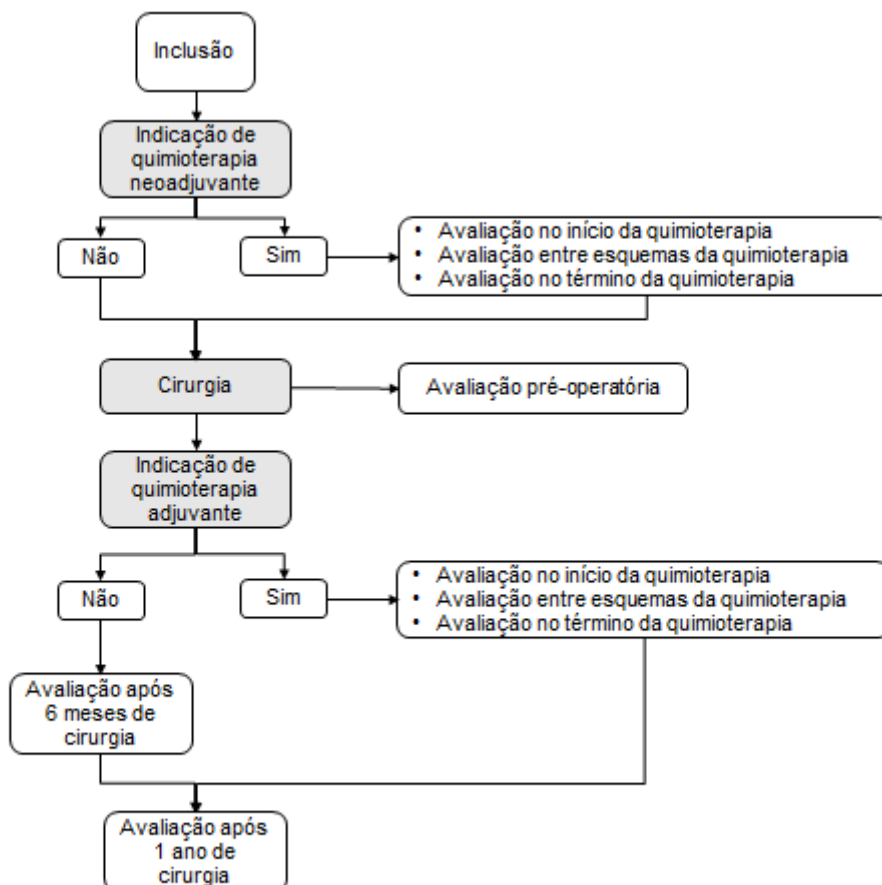
Este estudo faz parte de um projeto de pesquisa mais amplo intitulado “**Influência da Atividade Física na Qualidade de vida, complicações do tratamento e prognóstico de mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA**”, cujo objetivo principal foi avaliar a influência da atividade física na qualidade de vida, complicações do tratamento e fatores prognósticos de sobrevida e qualidade de vida em uma coorte hospitalar prospectiva, constituída por mulheres diagnosticadas com câncer de mama, no Hospital do Câncer III/INCA, no período de abril de 2016 a outubro de 2019.

A população alvo do projeto eram mulheres com 18 anos ou mais, com diagnóstico de câncer de mama (CID C50) e indicação de tratamento curativo (estadiamento clínico I-III). Foram excluídas mulheres com história pessoal anterior de câncer, sem condições clínicas ou psicológicas de responderem ao questionário, com déficits auditivo e/ou visual que comprometessem a avaliação ou causassem risco de quedas e que utilizassem auxiliar de marcha para locomoção e que apresentaram diagnóstico de metástase à distância até seis meses após.

As pacientes foram recrutadas na consulta de 1ª vez da mastologia ou oncologia clínica no HCIII/INCA, na qual eram avaliadas quanto aos critérios de elegibilidade e orientadas sobre os objetivos do estudo, as diversas avaliações e quanto à participação não obrigatória e consentida por meio do TCLE. A seguir, foram submetidas à entrevista, exame físico e aplicação dos questionários no momento da inclusão no estudo (ANEXO 1), durante o tratamento oncológico (em caso de tratamento quimioterápico a avaliação foi realizada no início, entre ciclos ao término do tratamento). As pacientes cirúrgicas foram avaliadas no pré-operatório e antes do primeiro tratamento adjuvante (Figura 1) (ANEXO A).

As informações relativas ao tratamento foram coletadas por meio de busca direta aos prontuários eletrônico e físico, como por exemplo, as informações relativas à realização de hormonioterapia e radioterapia.

Figura1: Fluxograma da coleta de dados do projeto “Influência da Atividade Física na Qualidade de vida, complicações do tratamento e prognóstico de mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA”



Para o desenvolvimento desta tese foram utilizados dados oriundos do projeto de pesquisa previamente referido.

4.2. TIPO DE ESTUDO

Para atender aos objetivos desta tese foram realizados dois estudos, apresentados em formato de artigo científico:

Artigo 1: (objetivos específicos 1 e 2) - **Fadiga oncológica na linha de base de uma coorte de mulheres com câncer de mama: Modelo explicativo multifatorial**

Estudo seccional realizado na linha de base da coorte, ou seja, mulheres virgens de tratamento oncológico, que teve como objetivo estimar a prevalência de fadiga oncológica e avaliar as inter-relações entre os diferentes fatores associados à essa condição na literatura científica.

Artigo 2: (objetivos específicos 3 e 4) - **Preditores da evolução de fadiga em pacientes com câncer de mama durante tratamento quimioterápico.**

Estudo longitudinal com objetivo de estimar a incidência de fadiga oncológica, avaliar a variação dos seus níveis nas diferentes etapas do tratamento e analisar os fatores associados à essa variação.

O detalhamento dos métodos e resultados obtidos, assim como os critérios de elegibilidade encontram-se no corpo dos referidos artigos.

A seguir são apresentados os aspectos metodológicos comuns aos dois artigos.

População de estudo

A população elegível foi constituída por mulheres de 18 ou mais anos de idade, com câncer de mama e indicação de tratamento curativo (estadiamento clínico I-III), matriculadas no Hospital do Câncer III (HCIII/INCA) entre janeiro de 2017 e outubro de 2018. A figura 2 representa o fluxograma das pacientes de ambos os estudos (artigo 1 e 2).

4.3. VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.3.1. Variável de Desfecho: Fadiga oncológica

A variável foi avaliada por meio do FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Esse instrumento se originou do FACT-F (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue*) que foi considerado como adequado para abordar questões relacionadas à qualidade de vida e fadiga por Yellen e colaboradores (1997) que testaram sua validade e confiabilidade em pacientes oncológicos na cidade de Chicago (EUA), sendo que este último sintoma podendo ser mensurado de forma independente por meio de 13 itens do FACIT-Fatigue (ISHIKAWA *et al.*, 2010).

A pontuação dos 13 itens do FACIT-Fatigue varia entre 0 e 52 e quanto menor a pontuação obtida, maior é o nível de fadiga do indivíduo (BØDTCHER *et al.*, 2015). O aumento de quatro pontos no escore de fadiga pode ser considerado relevante (ABU-SHAKRA *et al.*, 2018).

4.3.2. Variáveis independentes

Variáveis sociodemográficas:

Idade: calculada com base na data de nascimento informada na entrevista. Para a análise foi avaliada de forma contínua e categórica em quatro ou cinco faixas etárias: < 40; 40-49; 50-69 e ≥ 70 anos ou <40 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, ≥ 70 anos.

Escolaridade: considerado o maior nível de escolaridade no momento da inclusão no estudo e classificado em: analfabeta, fundamental incompleto, fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, superior incompleto, superior completo. Para posterior análise, foi categorizada em: baixa escolaridade (analfabeta/ensino fundamental incompleto); média escolaridade (ensino fundamental completo/ensino médio incompleto); alta escolaridade (ensino médio completo/superior incompleto/superior completo).

Estado conjugal atual: considerado o estado conjugal na inclusão e categorizado em: casada/vive com companheiro, divorciada/separada, viúva, solteira. Para posterior análise, foi considerado de forma dicotômica: com companheiro (casada e vive com companheiro) ou sem companheiro (demais categorias).

Raça/cor da pele: autodeclarada pelas pacientes no momento da inclusão conforme classificação adotada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em: branca, preta, parda, amarela e indígena.

Renda familiar mensal: considerada a renda total da paciente na inclusão e calculada em salários mínimos a partir da média do número de salários mínimos dos anos de 2016/2017/2018 (924,00 reais). Para análise foi considerada sua forma contínua e categórica em: < 1 salário mínimo, ≥ 1 a < 3 salários mínimos, ≥ 3 a < 5 salários mínimos e ≥ 5 salários mínimos.

Local de procedência: avaliada a cidade que a paciente morava no momento da inclusão e categorizada em capital (Rio de Janeiro), região metropolitana e interior.

Trabalho no momento do diagnóstico: questionado qual trabalho, formal ou informal, era exercido pela paciente no momento do diagnóstico. Posteriormente, para análise, foi analisado de forma dicotômica em trabalha ou não trabalha.

Variáveis de hábitos de vida e saúde global:

Tabagismo: considerado o status tabágico da paciente no momento da inclusão e categorizado em: nunca fumou, ex-tabagista ou tabagista.

Consumo de álcool nos últimos 30 dias: questionado sobre a ingestão de uma dose de bebida alcoólica nos últimos 30 dias, sendo analisado de forma dicotômica em: sim (pelo menos uma dose) e não consumiu bebida alcoólica.

Atividade Física: O nível de atividade física foi avaliado por meio da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). Este instrumento avalia durante uma última semana ou uma semana típica, a frequência e duração da prática de atividades no trabalho, como meio de transporte, nas atividades domésticas e de lazer e tempo gasto sentado. A partir das informações deste questionário, foi calculado o gasto energético em METs/hora por semana (equivalente metabólico), que representa o número de vezes pelo qual o metabolismo em repouso foi alterado para determinada atividade (1 MET= energia suficiente para um indivíduo se manter em repouso, representando o consumo de oxigênio de 3,5mlO₂/Kg/min). Este questionário foi traduzido para língua portuguesa e validado para população brasileira (MATSUDO *et al.*, 2001). A atividade física total, em MET/min/semana, foi obtida pelo somatório das atividades vigorosas, moderadas e caminhada, além disso foi considerado o tempo médio sentado das pacientes dos dias de semana e final da semana (min/semana). Todas as mensurações foram analisadas de forma contínuas posteriormente categorizadas em atividade física leve e atividade física moderada e vigorosa.

Preensão palmar: Foi avaliada a força de preensão palmar por meio do dinamômetro manual marca Kratos (modelo ZM - manual, Brasil). Com o paciente sentado numa cadeira com o cotovelo fletido a 90°, foi solicitado exercer força máxima no dinamômetro. Avaliou-se o desempenho em três repetições com intervalo de um minuto entre as medidas, sendo considerada a média das três medidas (DIAS *et al.*, 2010).

Qualidade do sono: Avaliada por meio da resposta obtida no domínio de insônia do questionário de qualidade de vida EORTC QLQ-C30, que apresentou boa consistência interna na avaliação deste item ($\alpha= 0,814$). Foi demonstrado na literatura que esse domínio apresenta boa correlação ($r=0,710$) com outros instrumentos que mensuram a qualidade do sono (BARICHELLO, 2008).

Dor: Avaliada pela escala analógica visual (EVA), que mensura a intensidade da dor em uma escala de 0 (nenhuma dor) a 10 (pior dor imaginável); além disso é questionado o local deste sintoma. Posteriormente dicotomizada em sim e não.

Sintomas depressivos: A avaliação foi efetuada com a Escala de Depressão Geriátrica 15, constituída por 15 itens (YESAVAGE *et al.*, 1982) e que possibilita classificar a paciente em três categorias: quadro psicológico normal (0-5 pontos); sintomas depressivos leves (6-10 pontos) e sintomas depressivos severos (11-15 pontos). O instrumento possibilita também utilizar duas categorias: sem presença de sintomas depressivos (escore < 5) e com presença de sintomas depressivo (escore \geq 5).

Comorbidade: avaliada pela Escala de Avaliação de Doenças Cumulativas em Geriatria (CIRS-G) (MILLER *et al.*, 1992), a qual considera 14 sistemas orgânicos e possibilita a classificação da comorbidade. Essa variável foi categorizada em quatro estratos: sem comorbidade, comorbidade leve - entre zero e dois pontos, comorbidade moderada - entre três e oito pontos e comorbidade grave- maior ou igual a nove pontos. Não existe estudo de validação da CIRS-G para a população brasileira, uma vez que as doenças estão na 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Foram considerados os dados em prontuário da primeira consulta antes do tratamento sistêmico.

Variáveis nutricionais:

Índice de Massa Corporal (IMC): obtido pela fórmula: peso/altura² e seguindo a classificação proposta pela WHO, 1997: abaixo de 18,5kg/m² como baixo peso; entre 18,5kg/m² e 24,9kg/m² peso normal; 25,0kg/m² e 29,9kg/m² sobrepeso; acima de 30,0kg/m² como obesidade;

Relação cintura-quadril: mensurada por meio de fita métrica não extensível seguindo protocolos prévios de avaliação antropométrica (WHO, 1995). Calculada dividindo-se a medida da circunferência da cintura em centímetros pela medida da circunferência do quadril em centímetros, sendo utilizado o ponto de corte, para risco cardiovascular: igual ou maior que 0,85 para mulheres e 0,90 para homens (WHO, 2000).

Variáveis clínicas e relacionada ao tumor:

Anemia: foi considerada pelos valores da hemoglobina (g/dL) coletados em prontuário eletrônico, sendo classificadas anêmicas (< 12,0 g/dL) e não anêmicas (\geq 12,0 g/dL) (ZHU *et al.*, 2015).

Estadiamento clínico ao diagnóstico: coletadas informações da primeira avaliação sobre a extensão da neoplasia maligna antes do tratamento conforme a Classificação de Tumores Malignos (TNM) da União Internacional Contra o Câncer – UICC (6ª edição),

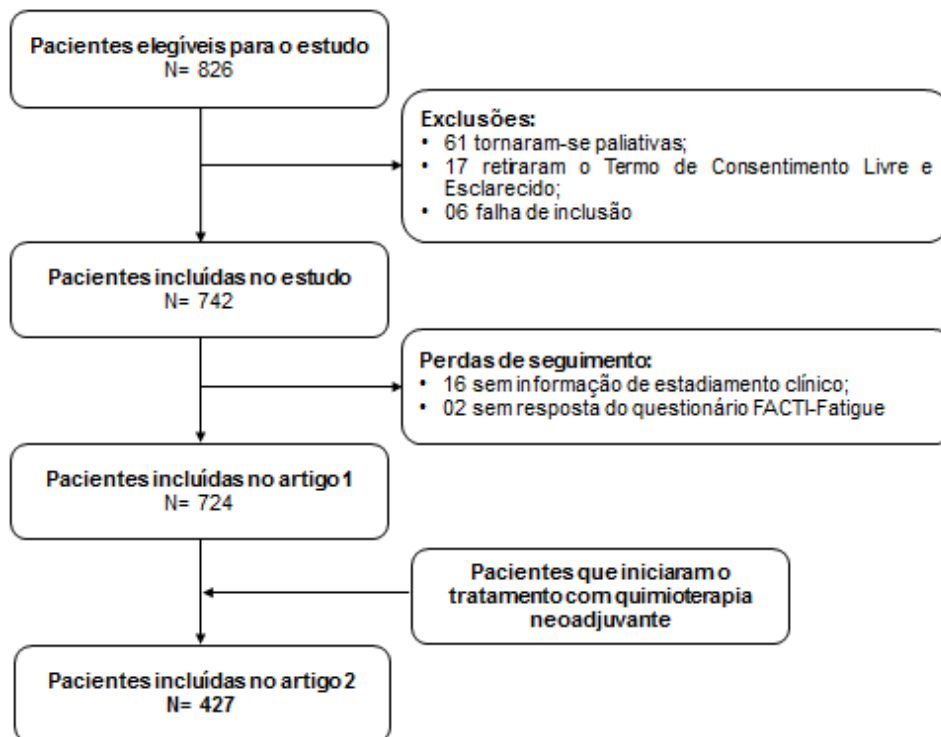
considerando o tamanho do tumor, status de linfonodos e metástase à distância. Para análise, foi avaliado de forma dicotomizada em inicial (<IIB) e avançado (\geq IIB).

Tipo histológico do tumor: considerado o tipo celular (morfologia do tumor), conforme laudo histopatológico da primeira biópsia por meio da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O/3ª edição). Para análise, foi considerado dicotomizado em: carcinoma ductal invasivo (CDI) e outros tipos histológicos.

4.4. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa do estudo original foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva sob o protocolo CAAE nº 51100615.7.0000.5274, conforme a resolução CNS nº466/12 que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. O mesmo também foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública /FIOCRUZ (CEP-ENSP) sob o CAAE nº 57040216.6.0000.5240.

Figura 2. Fluxograma da população dos estudos.



5. RESULTADOS

5.1. ARTIGO 1: FADIGA ONCOLÓGICA NA LINHA DE BASE DE UMA COORTE DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: MODELO EXPLICATIVO MULTIFATORIAL

RESUMO

Introdução: A fadiga oncológica é um dos principais sintomas relatados por mulheres com câncer de mama. tem etiologia multifatorial, tendo sido associada a diferentes fatores, como ansiedade, baixo nível de atividade física, dor, anemia, distúrbios do sono, desequilíbrio nutricional, comorbidade, efeitos colaterais de medicamentos, citocinas inflamatórias, entre - outros. Este estudo teve como objetivo analisar os potenciais fatores associados a fadiga antes do início do tratamento oncológico e explorar as suas inter-relações. **Métodos:** Foi realizado um estudo seccional com dados provenientes da linha de base de uma coorte hospitalar constituída por mulheres com câncer de mama com indicação de tratamento oncológico curativo em um único centro. A variável dependente do estudo foi a fadiga oncológica, avaliada por meio do FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Como variáveis independentes foram analisadas condições socioeconômicas, clínicas, nutricionais, relacionadas a performance física e sintomas depressivos. Utilizou-se a técnica de análise de caminhos (*path analysis*) para analisar as inter-relações entre esses fatores. **Resultados:** Foram incluídas 747 mulheres com média de idade de 53 anos. As variáveis que melhor explicaram a variação da fadiga tanto de forma direta, como indiretamente, foram insônia e sintomas depressivos. O estado civil e a presença de comorbidade também se mostraram estatisticamente significativas no modelo. O ajuste do modelo foi satisfatório, apresentando boa explicação da fadiga oncológica. **Conclusão:** Ter sintomas depressivos, insônia, o aumento do índice de massa corporal, idade mais jovem, ausência de companheiro, nível de atividade física mais baixo e menor força de preensão palmar foram associados a fadiga oncológica antes do início do tratamento.

Palavras-chave: Câncer de mama, fadiga oncológica, análise de caminhos.

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama pode apresentar diferentes efeitos adversos, entre eles, a fadiga oncológica. Esta consiste em um sintoma persistente e de maior intensidade, quando comparada à fadiga experimentada pela população geral (FABI *et al.*, 2020). Segundo a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a fadiga oncológica pode ser definida como um cansaço físico, emocional e/ou cognitivo de caráter angustiante, persistente e subjetivo, ou ainda uma exaustão relacionada ao câncer ou seu tratamento, que não é proporcional à atividade recente e que interfere na função diária (BERGER *et al.*, 2018).

A prevalência de fadiga oncológica varia entre 30% e 90%, em pacientes que realizaram tratamento para o câncer de mama e se configura em um importante fator limitante da qualidade de vida e do retorno às atividades laborais e domésticas nessas mulheres (HENRY *et al.*, 2008; NARAYANAN & KOSHY, 2009; CAMPOS *et al.*, 2011; MANIR *et al.*, 2012; BOWER, 2014; LAMINO *et al.*, 2015; TIAN *et al.*, 2016; ZOMKOWSKI *et al.*, 2017). No entanto, a maioria das pacientes acometidas não recebe diagnóstico e tratamento específico para esse sintoma (HENRY *et al.*, 2008; MANIR *et al.*, 2012; MAO *et al.*, 2018).

Múltiplos fatores como ansiedade, sedentarismo ou baixo nível de atividade física antes do tratamento oncológico do câncer de mama, dor, efeitos colaterais de medicamentos, sofrimento emocional, anemia, distúrbios do sono, desequilíbrio nutricional, diminuição da funcionalidade, comorbidades e citocinas inflamatórias têm sido associados à fadiga oncológica (BØDTCHER *et al.*, 2015; JUNGHAENEL *et al.*, 2015; MAO *et al.*, 2018; BOWER *et al.*, 2019). Entretanto, as associações observadas são ainda bastante controversas, não só por serem, em sua maioria, provenientes de estudos seccionais, mas, particularmente, pelo fato de que as inter-relações entre essas variáveis, no que diz respeito à presença de fadiga oncológica, têm sido pouco exploradas.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar os potenciais fatores associados a fadiga oncológica e explorar as suas inter-relações na linha de base de uma coorte de mulheres com câncer de mama, matriculadas para tratamento inicial em um hospital de referência de câncer situado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo seccional com dados provenientes da linha de base da pesquisa **“Influência da Atividade Física na Qualidade de vida, complicações do tratamento e prognóstico de mulheres com câncer de mama, matriculadas no HCIII/INCA”**, uma coorte hospitalar prospectiva constituída por mulheres com câncer de mama, no Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). O projeto de pesquisa do estudo original foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do referido Instituto.

Eram elegíveis mulheres com diagnóstico de câncer de mama incidente, matriculadas no Hospital do Câncer III/INCA (HCIII/INCA) para tratamento entre abril de 2017 e outubro de 2018. Os critérios de inclusão para população de estudo foram: idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama (CID C50) sem tratamento prévio, com estadiamento clínico ao diagnóstico até IIC (com intenção de tratamento curativo). Foram excluídas mulheres que utilizavam auxiliar de marcha para locomoção, com história pessoal anterior de câncer, sem condições clínicas ou psicológicas de responderem ao questionário, com déficits auditivo e/ou visual que comprometessem a avaliação ou causassem risco de quedas, aquelas que apresentaram diagnóstico de metástase à distância até seis meses após recrutamento. As pacientes que preenchiem os critérios de elegibilidade do estudo foram recrutadas e avaliadas na primeira consulta médica e orientadas sobre os objetivos do estudo, avaliações e quanto à participação não obrigatória e consentida por meio do TCLE (Termo de consentimento livre esclarecido).

A fadiga oncológica, avaliada por meio do FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), foi a variável dependente do estudo e analisada de forma contínua. O FACIT-Fatigue é um instrumento que se origina do FACT-F (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue*) e é voltado para questões relacionadas à qualidade de vida e fadiga, sendo que essa pode ser mensurada de forma independente por meio de 13 itens do FACIT-Fatigue. A pontuação varia entre 0 e 52 e quanto menor a pontuação obtida, maior é o nível de fadiga do indivíduo (BØDTCHER *et al.*, 2015). Esse instrumento foi traduzido e validado para a população brasileira (ISHIKAWA *et al.*, 2010).

Foram analisadas variáveis socioeconômicas como escolaridade (categorizada em baixa, média e alta escolaridade), raça/cor da pele (branca, negra, parda, amarela, indígena), estado civil (com e sem companheiro), renda familiar (média da renda familiar dos anos de 2016, 2017 e 2018, contínua e categorizada em < 1 salário mínimo, ≥ 1 a < 3 salários mínimos, ≥ 3 a < 5 salários mínimos e ≥ 5 salários mínimos) e idade (contínua e categorizada em <40 anos, 40-49 anos, 50-69 anos, ≥ 70 anos).

As variáveis clínicas utilizadas foram: os níveis sanguíneos de hemoglobina (sendo classificadas anêmicas (<12,0 g/dL) e não anêmicas ($\geq 12,0$ g/dL)), estadiamento clínico (categorizado em avançado (>IIA) e inicial (\leq IIA)), relato de dor (classificada em sim ou não) e presença de comorbidades, avaliada pela Escala de Avaliação de Doenças Cumulativas em Geriatria (CIRS-G), que avalia a presença e a gravidade da doença em diversos órgãos e sistemas, categorizada segundo Rodríguez e colaboradores (2012) em quatro estratos: sem comorbidade, comorbidade leve - entre zero e dois pontos, comorbidade moderada - entre três e oito pontos e comorbidade grave- maior ou igual a nove pontos (MILLER *et al.*, 1992; RODRIGUEZ *et al.*, 2012).

Foram também analisadas variáveis nutricionais: índice de massa corporal (IMC) (pela fórmula: peso/altura², posteriormente categorizado em baixo peso, normal e sobrepeso/obesidade) e relação cintura-quadril (calculada dividindo-se a medida da circunferência da cintura em centímetros pela medida da circunferência do quadril em centímetros, categorizada em normal ou alterada).

Foi mensurado o nível de atividade física, utilizado de forma contínua, e obtido por meio da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ. Esse instrumento foi traduzido e validado para a população brasileira adulta (MATSUDO *et al.*, 2001). Para avaliação da força muscular, foi utilizada a dinamometria, avaliada por meio do dinamômetro manual marca Kratos modelo ZM – manual, Brasil, sendo utilizada a média de três medidas realizadas. Além disso, foi avaliada a presença de sintomas depressivos (por meio da Escala de Depressão Geriátrica, constituída por 15 itens e que tem como objetivo de rastreamento de sintomas depressivos (YESAVAGE *et al.*, 1982) e relato de insônia categorizada em sim ou não (avaliado por meio da resposta obtida no domínio de insônia do questionário de qualidade de vida *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* - EORTC) (BARICHELLO, 2008).

A análise descritiva da distribuição das variáveis categóricas do estudo foi efetuada pela determinação de suas frequências e para as variáveis contínuas foram utilizadas distribuições de medidas de tendência central e de dispersão.

Foi elaborado um modelo teórico, com base na literatura, a fim de explicar a relação entre as variáveis independentes do estudo e a fadiga oncológica. A seguir, a fim de fomentar as demais análises, foi empregada a correlação de Spearman (quanto mais próximos dos extremos -1 e +1, maior a correlação).

Para analisar a inter-relação dos fatores associados à fadiga oncológica foi utilizada a técnica análise de caminhos (*path analysis*). A modelagem de equações estruturais, da qual a análise de caminhos faz parte, tem a vantagem de possibilitar o teste simultâneo da relação entre uma ou mais variáveis dependentes (conhecida como endógena) e duas ou mais variáveis independentes (conhecidas como variáveis exógenas) (STEPANSKI *et al.*, 2009).

Inicialmente, foi calculada a estimativa de máxima verossimilhança. O ajuste do modelo foi mensurado por meio do Índice de Ajuste Comparativo (CFI- *Comparative Fit Index*) (bom ajuste se $\geq 0,9$); do valor do qui-quadrado dividido pelos graus de liberdade (excelente ajuste se < 2 ; ajuste bom se de 3 a 5; e ajuste pobre se > 5); da raiz média Erro Quadrado de Aproximação (RMSEA- *Root Mean Square Error of Approximation*) (ajuste aceitável se $\leq 0,10$); do índice de validação cruzada esperada de Máxima Verossimilhança (MECVI- *Maximum-Likelihood Expected Cross-Validation Index*) (valores mais baixos que significam melhor ajuste do modelo); e do n de Hoelter (ajuste adequado > 200) (SILVA, 2017).

Após o processo de modelagem, para obtenção do melhor ajuste do modelo, com base na fundamentação teórica e na significância estatística ($p < 0,05$), elaborou-se um diagrama de caminho, no qual foi mensurado o efeito direto e indireto (variável mediadora) de uma variável exógena com a fadiga. Para estimar a força das relações foram utilizados coeficientes padronizados que são equivalentes aos coeficientes de regressão padronizados (ou seja, os pesos β), com valores mais altos indicando uma relação mais forte ($\beta > 0,5$) (SILVA, 2017).

O projeto de pesquisa do estudo original foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva e da Escola

Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ (CEP-ENSP) sob os protocolos nº 51100615.7.0000.5274 e nº 57040216.6.0000.5240, respectivamente.

Para a análise do banco de dados, foi utilizado o pacote estatístico IBM® SPSS® Amos versão 22.0.

RESULTADOS

Eram elegíveis para o estudo 747 mulheres, porém 18 não puderam ser incluídas na análise (16 sem informação de estadiamento clínico e 2 não responderam o questionário de fadiga), não havendo diferença estatisticamente significativa entre essas e as que permaneceram na análise segundo características clínicas e sociodemográficas. A população de estudo ficou então constituída por 724 mulheres, com média da idade de 53,2 anos (dp $\pm 11,4$), 48% tinham escolaridade alta e 56,6% relataram ganhar entre 1 e 3 salários mínimos. A média do escore de fadiga foi 41,7 pontos (dp 8,7). A distribuição das variáveis sociodemográficas e clínicas encontra-se na Tabela 1.

Em relação as características clínicas 55,1% das mulheres tiveram diagnóstico clínico de estadiamento avançado, mais de 50% apresentaram comorbidade moderada ou grave, a maioria não relatou sintomas depressivos ou dor na primeira consulta e 52,1% tinham insônia. Características como sobrepeso e obesidade (75,6%) e risco de doença cardiovascular (mensurado pela relação cintura-quadril) (61,3%) estiveram presentes na maioria das mulheres do presente estudo (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta a correlação entre as variáveis independentes e a fadiga. As variáveis idade, IMC, relação cintura-quadril, depressão, estadiamento clínico, comorbidade, renda familiar, insônia, nível de atividade física e dinamometria apresentaram correlação com a fadiga. A insônia e a depressão apresentaram foram testadas como variáveis mediadoras. A associação entre dor e insônia, assim como o nível de atividade física e dinamometria com sintomas depressivos foram mantidos no teste do modelo por relevância teórica.

Com base nos resultados da análise univariada e no conhecimento teórico prévio foi construído o modelo teórico testado na figura 1. Neste modelo, os sintomas depressivos, insônia, nível de atividade física, força de prensão palmar (dinamometria), IMC, idade, renda familiar e estado civil apresentaram significância estatística ao serem

testados diretamente com a fadiga oncológica. A insônia e a depressão apresentaram forte efeito direto e indireto nesta análise (tabela 3). Contudo este modelo foi pouco explicativo, apresentando valores de ajuste fraco.

A figura 2 mostra o modelo final, onde foi encontrado o melhor ajuste. Todas as variáveis tiveram caminhos estatisticamente significantes com a fadiga. As variáveis que melhor explicaram a variação da fadiga tanto de forma direta, como indiretamente, foram à insônia e a depressão e o estado civil. O ajuste desse modelo foi satisfatório, apresentando boa explicação da fadiga oncológica.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou 724 mulheres da linha de base de uma coorte de câncer de mama, buscando explorar lacunas do conhecimento científico no que diz respeito às inter-relações entre variáveis associadas à fadiga oncológica, por meio da análise de caminhos. Observou-se que as variáveis: sintomas depressivos, insônia, nível de atividade física, força de preensão palmar, comorbidades, IMC, idade e estado civil influenciaram diretamente a fadiga nessa população. A insônia e a depressão se mostraram fortemente associadas com este sintoma, tanto direta como indiretamente, tendo, portanto, papel mediador entre outras variáveis como, por exemplo, a dor, apesar de menor intensidade de associação.

A idade apresentou um efeito direto à fadiga oncológica, com o aumento da idade correspondendo à conseqüente redução deste sintoma, embora. Esse resultado corrobora achados da literatura que indicam ser a idade uma variável preditora de fadiga relacionada ao câncer (BOWER *et al.*, 2019, NARAYANAN & KOSHY, 2009; TABRIZI & ALIZADEH, 2017). Em estudo realizado por Steenbergen e colaboradores (2015), no qual esse sintoma foi investigado em pacientes com artrite reumatoide, os autores sugeriram que a redução da prevalência da fadiga com a idade poderia ser explicada pela forte resiliência encontrada na população mais idosa (STEENBERGEN *et al.*, 2015)

Em relação ao estado civil, não ter um companheiro se mostrou fortemente associado à fadiga oncológica. Na metanálise de Abrahams e colaboradores (2016), ter um companheiro também foi considerado fator de proteção para fadiga (RR 0,96; IC95% 0,93–0,98). Essa relação pode ser explicada pelo suporte social intrínseco e as redes sociais possivelmente mais sólidas no caso das mulheres com companheiro. No caso de

uma doença crônica, o bem-estar mental é fortalecido por uma rede de suporte social, encontrada com mais frequência em mulheres casadas (DING *et al.*, 2021)).

Considerando o status nutricional avaliado pelo IMC, a literatura científica apresenta variações, apontando, tanto a perda de peso (perda de apetite, distúrbios gastrointestinais, hipoalbuminemia), como a presença de IMC elevado como preditores da fadiga (BOWER, 2014; KOLAK *et al.*, 2017). Nas mulheres deste estudo o aumento do IMC esteve diretamente associado ao aumento da fadiga oncológica, mulheres com IMC mais alto tiveram um aumento da sensação subjetiva desse sintoma.

A presença de comorbidades não foi estatisticamente significativa no modelo final, quando analisada no caminho direto à fadiga oncológica. Uma explicação possível seria a percepção diminuída do sintoma por aquelas mulheres que experimentam várias outras comorbidades. Para Kluthcovsky e Urbanetz (2015), após analisarem 202 brasileiras sobreviventes de câncer de mama e livres de doença e compará-las com mulheres da mesma idade que nunca tiveram câncer, observou-se que houve um aumento dos níveis de fadiga nas sobreviventes de câncer, apesar de a maioria das mulheres sem histórico de câncer relatarem mais comorbidades. Este fato sugere que este sintoma pode estar associado diretamente à doença oncológica.

O relato de insônia foi a variável com maior poder de explicação neste estudo, se mostrando diretamente associada ao aumento da sensação de fadiga, tanto de forma direta, como mediada pela depressão. A causa dessa associação não foi ainda estabelecida, porém o estresse psicológico causado pela doença e a ativação de vias inflamatórias são possíveis hipóteses (BOWER *et al.*, 2019). Outros autores relatam associação positiva entre esses sintomas, porém evidenciam que, muitas vezes, os mesmos são negligenciados e omitidos pelos próprios pacientes que acreditam ser algo temporário, não inferindo a sua devida importância (LEE, 2001; BARICHELLO, 2008).

No estudo de Ho e colaboradores (2015), que teve por objetivo avaliar a inter-relação entre depressão, distúrbios do sono e fadiga, observou-se que a depressão foi fortemente associada à fadiga antes, durante e após o término do tratamento oncológico do câncer de mama. Além disso, os autores verificaram que esses três sintomas se manifestam como um cluster em todos os momentos do tratamento e, em alguns casos, a fadiga pode preceder os sintomas depressivos. Os autores evidenciam a dificuldade de avaliar esses sintomas isoladamente em mulheres com câncer de mama (HO *et al.*, 2015).

A percepção de saúde é pior nessa população quando há presença de sintomas depressivos (CANGUSSU *et al.*, 2010). Nosso estudo mostrou que mulheres com sintomas depressivos antes do início do tratamento oncológico, tiveram associação direta com a fadiga oncológica.

No estudo de Galiano-Castillo e colaboradores (2014) que objetivou avaliar as variáveis associadas ao estado depressivo em sobreviventes do câncer de mama, a fadiga oncológica esteve fortemente correlacionada a esse sintoma, assim como o nível de atividade física, embora com correlação mais fraca.

Após analisarem 202 brasileiras sobreviventes de câncer de mama e livres de doença e compará-las com mulheres da mesma idade que nunca tiveram câncer em dois hospitais de referência na região Sul do país, Kluthcovsky e colaboradores (2011), observaram que a dor aumentou 3,87 vezes a chance de sobreviventes do câncer de mama apresentarem fadiga (IC95% 1,46–9,50; $p= 0,006$). No presente estudo, apesar da relevância teórica da dor, esse sintoma se mostrou associado à fadiga somente quando mediado pela variável insônia. Esse achado é similar ao encontrado por Miladinia e colaboradores (2018), que descreveram que a dor pode causar distúrbios do sono e, por sua vez, esses levam à falta de energia que, em consequência, ocasionaria a fadiga oncológica (MILADINIA *et al.*, 2018).

O nível de atividade física mais baixo foi associado a maiores níveis de fadiga oncológica. Achados similares foram encontrados em um estudo seccional realizado na China por Tian e colaboradores (2016) cujo objetivo foi avaliar a prevalência e os fatores associados a fadiga oncológica em diversos tipos de neoplasia. Após análise de 1.749 pacientes que completaram o estudo, observou-se que indivíduos com câncer que nunca praticaram uma atividade física, apresentaram três vezes a chance de relatarem fadiga relacionada ao câncer em comparação com mulheres mais ativas (TIAN *et al.*, 2016). Um estudo transversal realizado em 2010 na Coreia do Sul por Seo e colaboradores (2010) avaliou 210 pacientes com diversas neoplasias e objetivou elaborar um modelo de equações estruturais para ilustrar as relações dinâmicas entre a fadiga e seus fatores associados em pacientes com câncer. Os autores concluíram que a prática de exercício foi o único item diretamente associado à fadiga oncológica, explicando 70% de sua variância, enquanto a performance física, que contempla as atividades trabalho doméstico, ocupação, atividade social e de lazer e autocuidado, não foi estatisticamente significativa.

A força de preensão palmar mensurada por meio do dinamômetro é considerada um indicador de força e potência muscular global (DIAS *et al.*, 2010). O aumento da média de força de preensão palmar esteve associado ao aumento do escore de fadiga e, conseqüentemente, a menor sensação subjetiva deste sintoma, corroborando os achados gerais da literatura científica (VENI *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019). Para Galiano-Castillo e colaboradores (2014) a força de preensão palmar pode estar associada a sintomas depressivos. Porém no presente estudo este caminho foi testado no modelo I e não apresentou significância estatística.

Este estudo apresenta limitações como o fato do recrutamento de pacientes apenas com intenção de tratamento curativo que dificultou a comparabilidade com a literatura e, por se tratar de um estudo seccional, não ser possível afirmar a direção da causalidade. Em contrapartida, tem pontos fortes como um bom tamanho amostral, a padronização da equipe de pesquisa para entrevistas e coletas de dados em diversos treinamentos, evitando possíveis vieses de informação, e o fato de ter sido desenvolvido em uma instituição de referência em pacientes com câncer de mama. Além disso, possibilitou explorar as possíveis inter-relações da fadiga com os demais sintomas antes da influência de qualquer tratamento.

CONCLUSÃO

Nas mulheres com câncer de mama, antes do início do tratamento, foi observada associação entre fadiga oncológica e sintomas depressivos, insônia, ausência de companheiro, idade mais jovem, menor força de preensão palmar, o aumento do IMC e níveis de atividade física mais baixos.

Os achados do estudo possibilitaram a construção de um modelo teórico para que investigações subsequentes possam analisar alterações nessas associações ao longo de cada etapa do tratamento oncológico.

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas das mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018

| Características sociodemográficas | N | % | Características Clínicas | N | % |
|--|----------|----------|---|----------|----------|
| Idade | | | Fadiga Categorizada* | | |
| <40 anos | 82 | 11,3 | Com fadiga | 124 | 17,1 |
| 40-49 anos | 186 | 25,7 | Sem fadiga | 600 | 82,9 |
| 50-69 anos | 391 | 54,0 | Estadiamento clínico | | |
| ≥70 anos | 65 | 9,0 | Estadiamento inicial (≤IIA) | 325 | 44,9 |
| Nível educacional | | | Estadiamento avançado (>IIA) | 399 | 55,1 |
| Baixa escolaridade | 213 | 29,4 | Comorbidades (CIRSG) | | |
| Média escolaridade | 166 | 22,9 | Sem comorbidade | 117 | 16,2 |
| Alta escolaridade | 345 | 47,7 | Leve comorbidade | 220 | 30,4 |
| Estado Conjugal | | | Moderada comorbidade | 369 | 51,0 |
| Com companheiro | 364 | 50,3 | Grave comorbidade | 18 | 2,5 |
| Sem companheiro | 358 | 49,4 | Insônia | | |
| Raça/cor da pele | | | Sim | 376 | 52,1 |
| Branca | 255 | 35,2 | Não | 346 | 47,9 |
| Negra | 155 | 21,4 | Dor | | |
| Parda | 292 | 40,3 | Sim | 186 | 25,7 |
| Amarela | 16 | 2,2 | Não | 522 | 72,2 |
| Indígena | 6 | 0,8 | Sintomas depressivos (GDS)* | | |
| Renda Familiar | | | Sem sintomas depressivos | 478 | 75,4 |
| < 1 salário mínimo | 105 | 14,6 | Sintomas depressivos leves | 136 | 21,5 |
| ≥ 1 a < 3 salários mínimos | 407 | 56,6 | Sintomas depressivos severos | 20 | 3,2 |
| ≥ 3 a < 5 salários mínimos | 127 | 17,7 | Índice de massa corporal (IMC) | | |
| ≥ 5 salários mínimos | 80 | 11,1 | Abaixo do peso | 5 | 0,7 |
| | | | Peso normal | 169 | 23,6 |
| | | | Sobrepeso | 264 | 36,9 |
| | | | Obesidade | 277 | 38,7 |
| | | | Relação cintura/quadril | | |
| | | | Normal | 263 | 38,7 |
| | | | Risco de doença cardiovascular | 417 | 61,3 |
| | | | Anemia | | |
| | | | Com anemia | 109 | 15,1 |
| | | | Sem anemia | 615 | 84,9 |
| | | | Nível de atividade física (IPAQ) | | |
| | | | Leve | 98 | 13,5 |
| | | | Moderado | 326 | 45,0 |
| | | | Alto | 300 | 41,4 |

*Categorizado conforme com Jones *et al.* 2014

** As diferenças encontradas correspondem a valores de informação perdida

Tabela 2: Matriz de correlação de Spearman entre as variáveis consideradas para o modelo teórico na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018

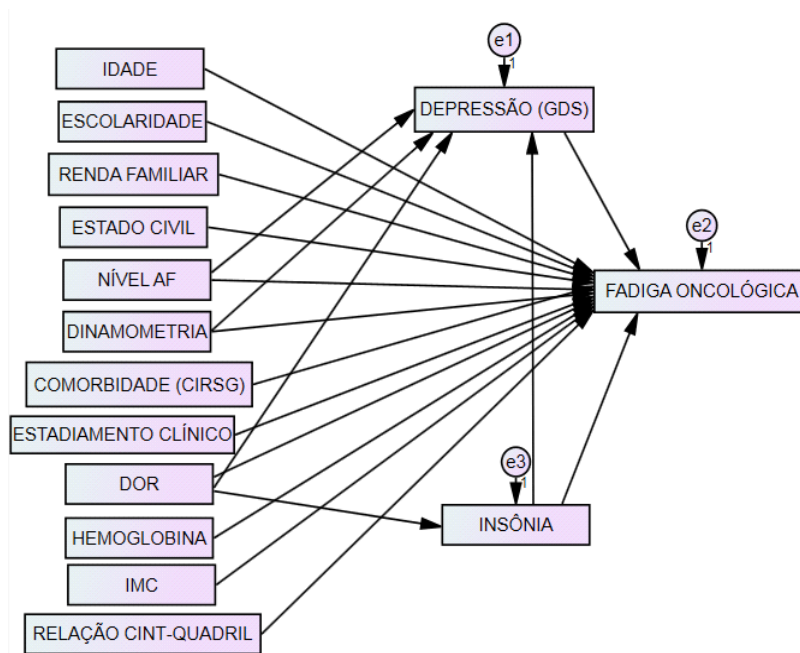
| | FADIGA ONCOLÓGICA | IDADE | IMC | RELAÇÃO CINT-QUADRIL | DOR | DEPRESSÃO (GDS) | ESTADIO CLÍNICO | COMORBIDADE (CIRSG) | RENDA FAMILIAR | INSÔNIA | HEMOGLOBINA | ESCOLARIDADE | ESTADO CIVIL | NÍVEL ATIV FÍSICA |
|----------------------|-------------------|---------|--------|----------------------|-------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------|---------|-------------|--------------|--------------|-------------------|
| IDADE | ,15** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IMC | -,18** | ,02 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| RELAÇÃO CINT-QUADRIL | -,07* | ,32** | ,36** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| DOR | -,23** | -,14** | ,08** | ,00 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| DEPRESSÃO (GDS) | -,51** | -,14** | ,12** | ,01 | ,21** | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ESTADIAMENTO CLÍNICO | -,10** | -,229** | 0,05 | -,04 | ,11** | ,16** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| COMORBIDADE (CIRSG) | -,06* | ,46** | ,36** | ,44** | -,02 | ,03 | -,05 | - | - | - | - | - | - | - |
| RENDA FAMILIAR | ,10** | ,08** | -0,02 | -,08* | -,02 | -,11** | -,11** | -,05 | - | - | - | - | - | - |
| INSÔNIA | -,32** | -,03 | ,07* | ,02 | ,16** | ,29** | ,02 | ,03 | -,01 | - | - | - | - | - |
| HEMOGLOBINA | ,06* | ,05 | 0,01 | ,00 | -,05* | -,04 | ,08* | -,01 | ,01 | -,04 | - | - | - | - |
| ESCOLARIDADE | ,03 | -,26** | -,14** | -,28** | -,03 | -,03 | -,02 | -,22** | ,35** | -,02 | ,01 | - | - | - |
| ESTADO CIVIL | ,01 | ,13** | -0,01 | ,01 | ,00 | ,11** | ,06* | ,10** | -,08** | -,01 | ,01 | -,04 | - | - |
| NÍVEL ATIV FÍSICA | -,10** | -,26** | 0,02 | -,08* | ,05 | -,02 | ,03 | -,15** | ,00 | ,06* | -,06* | ,06* | -,05 | - |
| DINAMOMETRIA | ,13 | -,30 | 0,07 | -,14 | -,04 | -,07 | ,07 | -,13 | -,02 | -,06 | ,07 | ,06 | -,09 | ,12** |

** A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral).

* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

IMC (Índice de massa corporal), GDS (*Geriatric depression scale*), CIRSG (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*)

Figura 1: Diagrama de caminho: Modelo inicial (I) explanatório da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018



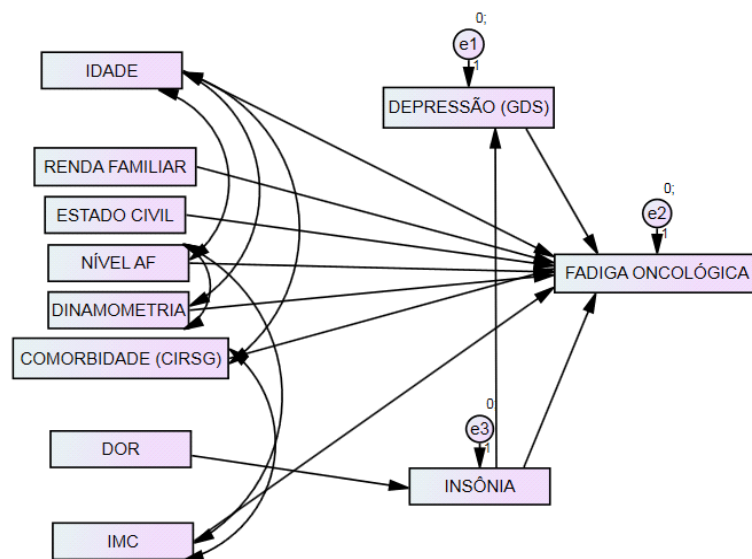
IMC (Índice de massa corporal), GDS (*Geriatric depression scale*), CIRSG (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*)

Tabela 3: Análise de caminhos do modelo I (modelo teórico) explanatório da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018

| Variável | | Variável | Estimativa | Valor de p |
|-----------------|------|-------------------------------|------------|------------|
| Insônia | <--- | Dor | 0,028 | 0,047 |
| Depressão (GDS) | <--- | Insônia | 1,675 | <0,001 |
| Depressão (GDS) | <--- | Dinamometria (média) | 0,001 | 0,922 |
| Depressão (GDS) | <--- | Atividade física (categórica) | -0,222 | 0,167 |
| Depressão (GDS) | <--- | Dor | 0,144 | 0,086 |
| Fadiga | <--- | Idade | 0,074 | 0,001 |
| Fadiga | <--- | Escolaridade | -0,083 | 0,588 |
| Fadiga | <--- | Renda | 0,693 | 0,028 |
| Fadiga | <--- | Estado civil | 1,719 | <0,001 |
| Fadiga | <--- | Atividade física (categórica) | -0,889 | 0,021 |
| Fadiga | <--- | Dinamometria (média) | 0,100 | <0,001 |
| Fadiga | <--- | Comorbidade (CIRS-G) | -0,205 | 0,050 |
| Fadiga | <--- | Estadiamento Clínico | -0,549 | 0,300 |
| Fadiga | <--- | Dor | -0,003 | 0,989 |
| Fadiga | <--- | Anemia | 0,677 | 0,358 |
| Fadiga | <--- | Índice de massa corporal | -0,150 | 0,001 |
| Fadiga | <--- | Razão cintura-quadril | -1,211 | 0,709 |
| Fadiga | <--- | Insônia | -2,386 | <0,001 |
| Fadiga | <--- | Depressão (GDS) | -1,366 | <0,001 |

IMC (Índice de massa corporal), GDS (*Geriatric depression scale*), CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*)

Figura 2: Diagrama de caminho: Modelo final (II) explanatório da fadiga explanatório da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018



IMC (Índice de massa corporal), GDS (*Geriatric depression scale*), CIRSG (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*)

Tabela 4: Análise de caminhos do modelo II (modelo final) da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018

| Variável | | Variável | Estimativa | Valor de p |
|-----------------|------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| Insônia | <--- | Dor | 0,028 | 0,047 |
| Depressão (GDS) | <--- | Insônia | 1,698 | <0,001 |
| Fadiga | <--- | Idade | 0,083 | 0,002 |
| Fadiga | <--- | Renda | 0,661 | 0,036 |
| Fadiga | <--- | Estado civil | 1,679 | <0,001 |
| Fadiga | <--- | Atividade física (categórica) | -0,885 | 0,023 |
| Fadiga | <--- | Dinamometria (média) | 0,102 | <0,001 |
| Fadiga | <--- | Comorbidade (CIRS-G) | -0,215 | 0,084 |
| Fadiga | <--- | Índice de massa corporal | -0,156 | 0,002 |
| Fadiga | <--- | Insônia | -2,383 | <0,001 |
| Fadiga | <--- | Depressão (GDS) | -1,371 | <0,001 |

IMC (Índice de massa corporal), GDS (Geriatric depression scale), CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*)

MATERIAL SUPLEMENTAR:

Tabela 5: Comparativo das medidas utilizadas como ajuste do modelo I e II da fadiga em mulheres na linha de base da coorte de câncer de mama (N=724), Rio de Janeiro, 2017-2018

| Medidas de Ajuste | MODELO I | MODELO II |
|--------------------------|-----------------|------------------|
| Qui-quadrado/gl | 10,5 | 3,7 |
| CFI | 0,28 | 0,86 |
| RMSEA | 0,11 | 0,06 |
| MECVI | 1,38 | 0,30 |
| Hoelter | 88 | 278 |

CFI (*Comparative Fit Index*), RMSEA (*Root Mean Square Error Of Approximation*), MECVI (*Maximum-Likelihood Expected Cross-Validation Index*)

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMS HJ, GIELISSEN MF, SCHMITS IC, VERHAGEN CA, ROVERS MM, KNOOP H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):965-74.
- BARICHELLO E. Distúrbios no padrão do sono em pacientes submetidos a cirurgia oncológica. Tese (Doutorado em enfermagem). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo, 2008.
- BERGER AM, MOONEY K, BREITBART WS, BANEERJE C, CARPENTER KM. *et al*. National comprehensive cancer network. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2018.
- BØDTCHER H, BIDSTRUP PE, ANDERSEN I, CHRISTENSEN J, MERTZ BG, JOHANSEN C, DALTON SO. Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Qual Life Res*. 2015 Nov;24(11):2671-9.
- BOWER JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Oct;11(10):597-609.
- BOWER JE, ASHER A, GARET D, PETERSEN L, GANZ PA, IRWIN MR, *et al*. Testing a biobehavioral model of fatigue before adjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2019 Feb 15;125(4):633-641.
- CAMPOS MP, HASSAN BJ, RIECHELMANN R, DEL GIGLIO A. Cancer-related fatigue: a review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011 Mar-Apr;57(2):211-9.
- CANGUSSU R.O; SOARES T.B.C, ALEXANDRE DE ALMEIDA BARRA A.A, NICOLATO R. Depressive symptoms in breast cancer: Beck Depression Inventory – Short Form. *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(2):106-110.
- FABI A; BHARGAVA F; FATIGONI S; GUGLIELMO M; HORNEBER M; ROILA F, *et al*. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2020; 31(6):713-723.
- DIAS J.A, OVANDO A.C, KÜLKAMP W., JUNIOR N.G.B. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010, 12(3):209-216.
- DING W, RUAN G, LIN Y, ZHU J, TU C, LI Z. Dynamic changes in marital status and survival in women with breast cancer: a population-based study. *Sci Rep*. 2021 Mar 8;11(1):5421.
- GALIANO-CASTILLO N, ARIZA-GARCÍA A, CANTARERO-VILLANUEVA I, FERNÁNDEZ-LAO C, DÍAZ-RODRÍGUEZ L, ARROYO-MORALES M. Depressed mood in breast cancer survivors: associations with physical activity, cancer-related fatigue, quality of life, and fitness level. *Eur J Oncol Nurs*. 2014 Apr;18(2):206-10.

HENRY DH, VISWANATHAN HN, ELKIN EP, TRAINA S, WADE S, CELLA D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer*. 2008 Jul;16(7):791-801.

HO SY, ROHAN KJ, PARENT J, TAGER FA, MCKINLEY PS. A longitudinal study of depression, fatigue, and sleep disturbances as a symptom cluster in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Apr;49(4):707-15

ISHIKAWA NM, THULER LC, GIGLIO AG, BALDOTTO CS, DE ANDRADE CJ, DERCHAIN SF. Validation of the Portuguese version of functional assessment of cancer therapy-fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010 Apr;18(4):481-90.

JUNGHAEDEL DU, COHEN J, SCHNEIDER S, NEERUKONDA AR, BRODERICK JE. Identification of distinct fatigue trajectories in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2579-87.

KOLAK A, KAMIŃSKA M, SYGIT K, BUDNY A, SURDYKA D, KUKIEŁKA-BUDNY B, BURDAN F. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017 Dec 23;24(4):549-553

KLUTHCOVSKY AC, URBANETZ AA, CARVALHO DS, MALUF EMCP, SYLVESTRE GCS, HATSCHBACH SBB. Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2012; 20:1901–1909

KLUTHCOVSKY AC, URBANETZ AA. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: a comparative study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015 Mar;37(3):119-26. doi: 10.1590/SO100-720320150005247.

LAMINO DA, PIMENTA CAM, BRAGA PE, MOTA DDCF. Fadiga clinicamente relevante em mulheres com câncer de mama: prevalência e fatores associados. *Investig Enferm. Imagen Desarr*. 2015;17(1):65-76.

LEE EH. Fatigue and hope: relationships to psychosocial adjustment in Korean women with breast cancer. *Appl Nurs Res*. 2001 May;14(2):87-93

MANIR KS, BHADRA K, KUMAR G, MANNA A, PATRA NB, SARKAR SK. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: course and prevalence. *Indian J Palliat Care*. 2012 May;18(2):109-16.

MAO H, BAO T, SHEN X, LI Q, SELUZICKI C, IM EO, MAO JJ. Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;101:47-54.

MATSUDO S, ARAÚJO T, MATSUDO V, ANDRADE D, ANDRADE E, OLIVEIRA SC, et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís. Saúde*; 2001,6(2):05-18.

- MILADINIA M, BARAZ S, RAMEZANI M, MALEHI AS. The relationship between pain, fatigue, sleep disorders and quality of life in adult patients with acute leukaemia: During the first year after diagnosis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan;27(1)
- MILLER MD, PARADIS CF, HOUCK PR, MAZUMDAR S, STACK JA, RIFAI AH, MULSANT B, REYNOLDS CF 3rd. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Cancer related fatigue (Version2.2018). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cancer-relatedfatigue.pdf. Accessed April 10, 2019.
- NARAYANAN V, KOSHY C. Fatigue in cancer: a review of literature. *Indian J Palliat Care*. 2009 Jan;15(1):19-25.
- RODRÍGUEZ, MAS.; et al. Fiabilidad interobservador de los 4 índices de comorbilidad más utilizados en pacientes ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, v. 42, n. 2, p. 67-70, 2012. DOI: 10.1016/j.regg.2011.09.012.
- SEO Y, OH H, SEO W. Causal relationships among factors associated with cancer-related fatigue. *Eur J Oncol Nurs*. 2010 Dec;14(5):380-6.
- SILVA CFR. Multifactorial explanatory model of fatigue in patients with Rheumatoid Arthritis: a path analysis. (Mestrado em medicina). Faculdade de Medicina da universidade de Coimbra. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal. 2017.
- STEENBERGEN HW, TSONAKA R, HUIZINGA TWJ, BOONEN A, VAN DER HELM-VAN MIL AHM. Fatigue in rheumatoid arthritis – a persistent problem: a large longitudinal study. *Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2015; 4(1): 1-10.
- STEPANSKI EJ, WALKER MS, SCHWARTZBERG LS, BLAKELY LJ, ONG JC, HOUTS AC. The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer. *J Clin Sleep Med*. 2009 Apr 15;5(2):132-6
- TABRIZI FM, ALIZADEH S. Cancer Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: in Correlation to Demographic Factors. *Maedica (Buchar)*. 2017 Jun;12(2):106-111.
- TIAN L, LIN L, LI HL, CHEN KJ, ZHANG XJ, QIAN SJ, HU Y. Prevalence and Associated Factors of Cancer-Related Fatigue Among Cancer Patients in Eastern China. *Oncologist*. 2016 Nov;21(11):1349-1354.
- VENI T, BOYAS S, BEAUNE B, BOURGEOIS H, RAHMANI A, LANDRY S, BOCHEREAU A, DURAND S, MOREL B. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2019 Jan;27(1):229-238.
- WANG B, THAPA S, ZHOU T, LIU H, LI L, PENG G, YU S. Cancer-related fatigue and biochemical parameters among cancer patients with different stages of sarcopenia. *Support Care Cancer*. 2019

YESAVAGE JA, BRINK TL, ROSE TL, LUM O, HUANG V, ADEY M, LEIRER VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(1):37-49. 2.

ZOMKOWSKI K, CRUZ DE SOUZA B, PINHEIRO DA SILVA F, MOREIRA GM, DE SOUZA CUNHA N, SPERANDIO FF. Physical symptoms and working performance in female breast cancer survivors: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2018 Jun;40(13):1485-1493.

5.2. ARTIGO 2: PREDITORES DA EVOLUÇÃO DE FADIGA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA DURANTE TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO.

RESUMO

Introdução: A fadiga oncológica é um sintoma multifatorial com alta prevalência em mulheres com câncer de mama. O tratamento oncológico é um dos principais fatores associados a esse sintoma. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução da fadiga oncológica ao longo do tratamento quimioterápico neoadjuvante, bem como analisar seus determinantes. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectiva em mulheres com câncer de mama matriculadas no HCIII/INCA entre janeiro de 2017 e outubro de 2018 com indicação de tratamento neoadjuvante. A fadiga oncológica foi avaliada por meio do FACIT-Fatigue e, além disso, foram coletadas variáveis sociodemográficas e clínicas. A avaliação foi realizada no início, entre ciclos e ao término do tratamento. O método estatístico utilizado foi o GEE (*Generalized Estimating Equations*). **Resultados:** O estudo analisou 427 mulheres com câncer de mama que realizaram quimioterapia neoadjuvante. A média do score de fadiga foi 40,7 no início do tratamento, diminuindo até o final do segundo esquema, representando a piora do sintoma. O aumento na idade, a presença de sobrepeso e obesidade, o relato de insônia, a presença de sintomas depressivos e o relato de dor pioraram significativamente este sintoma. **Conclusão:** Exceto a idade, os demais fatores associados à alteração deste sintoma são modificáveis e possuem tratamento específico, permitindo que este grupo de mulheres possa ser estratificado e tratado precocemente.

Palavras-chave: Câncer de mama, fadiga, tratamento quimioterápico neoadjuvante.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres no mundo e o tratamento desta neoplasia consiste em cinco modalidades (cirurgia, radioterapia, e os tratamentos sistêmicos compostos por quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica com anticorpo monoclonal inibidor de HER2), que podem ser realizadas de forma isolada ou combinada (INCA, 2020; SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2014). O tratamento neoadjuvante consiste na terapia sistêmica feita no período pré-operatório para tumores localmente avançados e inoperáveis (KORDE et al., 2021). Os esquemas com boa resposta prognóstica mais amplamente utilizados na quimioterapia neoadjuvante incluem, em sua maioria, a classe das antraciclinas, seguida de taxanos, podendo ou não ser combinados com outras drogas (PATHAK et al., 2018). A dose administrada dos medicamentos é calculada a partir da superfície corporal total (m^2) e a administração feita com a dose mais alta tolerada com intervalos de 21 a 28 dias entre as infusões (KIRJNE e PINHEIRO, 2007; SANTOS et al., 2017).

Apesar dos avanços conquistados, ainda hoje a quimioterapia causa diversos efeitos colaterais, toxicidades e complicações (GREENE & HENNESSY, 2015). A fadiga oncológica é um dos principais sintomas relatados por mulheres com câncer de mama e pode resultar do processo inflamatório gerado pelo tumor e/ou do tratamento realizado (STREBKOVA, 2020). Trata-se de um sintoma multifatorial com alta prevalência e que pode persistir por alguns anos após o término do tratamento, afetando diretamente as atividades de vida diária e a qualidade de vida desta população (THONG *et al.*, 2020). Dentre os fatores que podem estar associados a esse sintoma estão a ansiedade, o sedentarismo ou baixo nível de atividade física antes da cirurgia do câncer de mama, dor, efeitos colaterais de medicamentos, sofrimento emocional, anemia, distúrbios do sono, desequilíbrio nutricional, diminuição da funcionalidade e comorbidades (BØDTCHER *et al.*, 2015; BOWER *et al.*, 2019; JUNGHAENEL *et al.*, 2015; MAO *et al.*, 2018; ROCHA *et al.*, 2016).

A maioria dos estudos que abordam o tema proposto possui um desenho seccional, gerando dúvidas na direção da causalidade e uma lacuna no conhecimento das relações entre as variáveis associadas. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a evolução da fadiga oncológica ao longo do tratamento quimioterápico neoadjuvante, bem como analisar seus determinantes, em mulheres com câncer de mama matriculadas em um hospital de referência para câncer.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com dados provenientes de um projeto de pesquisa mais amplo intitulado “Influência da Atividade Física na Qualidade de vida, complicações do tratamento e prognóstico de mulheres com câncer de mama, matriculadas no Hospital do câncer III/INCA”, uma coorte hospitalar prospectiva constituída por mulheres com câncer de mama.

Foram elegíveis para este estudo mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, com câncer de mama, matriculadas no HCIII/INCA entre janeiro de 2017 e outubro de 2018, com diagnóstico de câncer de mama (CID C50), indicação de tratamento curativo (estadiamento clínico I-III) e que realizaram quimioterapia neoadjuvante. Foram excluídas mulheres que utilizavam auxiliar de marcha para locomoção (estudo original realizava testes físicos), com história pessoal anterior de câncer, sem condições clínicas ou psicológicas de responderem ao questionário, com déficits auditivo e/ou visual que comprometessem a avaliação ou causassem risco de quedas a paciente, e aquelas que apresentaram diagnóstico de metástase à distância até seis meses após recrutamento.

As pacientes foram recrutadas na primeira consulta realizada no Serviço de Oncologia Clínica do hospital, quando eram avaliadas quanto aos critérios de elegibilidade do estudo e orientadas sobre seus objetivos, avaliações e quanto à participação não obrigatória e consentida por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Concordando em participar, eram entrevistadas com base em um questionário estruturado desenvolvido para o estudo e passavam por um exame físico e aplicação dos questionários no momento da inclusão no estudo, durante o tratamento oncológico (em caso de tratamento quimioterápico a avaliação foi realizada no início, entre ciclos ao término do tratamento).

A variável dependente do estudo foi à fadiga oncológica, analisada de forma contínua e avaliada por meio do FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). O FACIT-Fatigue é um instrumento que se origina do FACT-F (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue*) e é voltado para questões relacionadas à qualidade de vida e fadiga, sendo que essa pode ser mensurada de forma independente por meio de 13 itens do FACIT-Fatigue. A pontuação varia entre 0 e 52 e quanto menor a pontuação obtida, maior é o nível de fadiga do indivíduo (BØDTCHER

et al., 2015). Esse instrumento foi traduzido e validado para a população brasileira (ISHIKAWA *et al.*, 2010).

Foram analisadas variáveis socioeconômicas como escolaridade considerado o maior nível de escolaridade no momento da inclusão no estudo e, posteriormente, categorizada em: baixa escolaridade (analfabeta/ensino fundamental incompleto); média escolaridade (ensino fundamental completo/ensino médio incompleto); alta escolaridade (ensino médio completo/superior incompleto/superior completo), estado civil (com e sem companheiro), raça/cor da pele (branca, negra, parda, amarela e indígena), renda familiar (média da renda familiar dos anos de 2016, 2017 e 2018, contínua e categorizada em < 1 salário mínimo, ≥ 1 a < 3 salários mínimos, ≥ 3 a < 5 salários mínimos e ≥ 5 salários mínimos) e idade (contínua e categorizada em <40 anos, 40-49 anos, 50-69 anos, ≥70 anos). Como variáveis clínicas do estudo foram consideradas: os níveis sanguíneos de hemoglobina (sendo classificadas anêmicas (< 12,0 g/dL) e não anêmicas (≥ 12,0 g/dL)), estadiamento clínico (categorizado em avançado (>IIA) e inicial (≤IIA), relato de dor (classificada em sim ou não) e presença de comorbidades, avaliada pela Escala de Avaliação de Doenças Cumulativas em Geriatria (CIRS-G), que avalia a presença e a gravidade da doença em diversos órgãos e sistemas, categorizada segundo Rodríguez e colaboradores (2012) em quatro estratos: sem comorbidade, comorbidade leve - entre zero e dois pontos, comorbidade moderada - entre três e oito pontos e comorbidade grave-maior ou igual a nove pontos (MILLER *et al.*, 1992).

Foram também analisadas variáveis nutricionais: índice de massa corporal (IMC) (pela fórmula: peso/altura²), posteriormente categorizado abaixo de 18,5kg/m² como baixo peso; entre 18,5kg/m² e 24,9kg/m² peso normal; 25,0kg/m² e 29,9kg/m² sobrepeso; acima de 30,0kg/m² como obesidade.

O consumo de álcool e tabaco também foi perguntado as pacientes no momento da inclusão no estudo e o consumo de bebida alcoólica nos últimos 30 dias foi categorizado em sim (pelo menos uma dose) e não consumiu bebida alcoólica. E o status tabágico foi categorizado em: nunca fumou, ex-tabagista ou tabagista.

Foi mensurado o nível de atividade física, utilizado de forma contínua, e obtido por meio da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ. Esse instrumento foi traduzido e validado para a população brasileira adulta (MATSUDO *et al.*, 2001). Para avaliação da força muscular, foi utilizada a dinamometria, avaliada por

meio do dinamômetro manual marca Kratos modelo ZM – manual, Brasil, sendo utilizada a média de três medidas realizadas. Além disso, foi avaliada a presença de sintomas depressivos (por meio da Escala de Depressão Geriátrica 15, constituída por 15 itens e que tem como objetivo de rastreamento de sintomas depressivos (YESAVAGE *et al.*, 1982) e o relato de insônia categorizada em sim ou não (avaliado por meio da resposta obtida no domínio de insônia do questionário de qualidade de vida *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - EORTC*) (Barichello, 2008).

Para a análise do banco de dados, foi utilizado o pacote estatístico IBM® SPSS® Amos versão 22.0. O método estatístico utilizado foi o GEE (*Generalized Estimating Equations*). A análise descritiva da população de estudo foi feita pela determinação de suas frequências para as variáveis categóricas e pelas medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas.

Para avaliar as diferenças entre os momentos, foram aplicados os testes ANOVA para dados repetidos quando a variável seguia uma distribuição Normal e o teste de Friedman para dados relacionados quando a distribuição não era normal.

Após a definição da matriz de correlação de trabalho, o banco de dados foi reestruturado para análise. Todas as variáveis foram transpostas de colunas para linhas e foi criada uma variável para indicar o tempo de avaliação. Dessa forma foram estimados parâmetros de regressão por meio da determinação dos betas (modelo linear) para cada variável independente e da exposição principal com a variação de fadiga. Utilizou-se a estatística de Wald para avaliar a significância dos parâmetros estimados no GEE. No modelo múltiplo foram consideradas as variáveis com significância estatística ($p < 0,05$) e/ou relevância teórica, e a qualidade do ajuste foi verificada por meio da razão de verossimilhança sob o modelo de independência (QICC- *Corrected Quasi-Likelihood Under Independence Model Criterion*) a cada inclusão de uma variável no modelo.

O projeto de pesquisa do estudo original foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva e da Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ (CEP-ENSP) sob os protocolos nº 51100615.7.0000.5274 e nº 57040216.6.0000.5240 respectivamente.

RESULTADOS

Eram elegíveis para o estudo 432 mulheres, porém 5 não foram consideradas na análise por não terem informação de estadiamento clínico ou do questionário de fadiga. Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas e as que permaneceram no estudo quanto a variáveis clínicas e sociodemográficas. O estudo analisou 427 mulheres com câncer de mama que realizaram quimioterapia neoadjuvante, com média de idade de 51 anos ($DP \pm 10,7$), sendo que 77,5% tinham menos de 60 anos no momento do diagnóstico. Em relação às características sociodemográficas, a maioria das mulheres deste estudo não completou o ensino médio (51,3%), não tinha um companheiro (50,4%), 67,6% se consideravam não brancas, 73,3% recebiam menos que 3 salários mínimos como renda familiar, moravam na capital do RJ (49,6%) e trabalhavam no momento do diagnóstico (68,9%) (tabela 1).

Em relação às características clínicas apresentadas na tabela 2, 76% das mulheres do estudo tinham sobrepeso ou obesidade, 82% apresentavam alguma comorbidade; 70,6% não tinham sintoma depressivo no início do tratamento, 86,9% foram diagnosticadas com estadiamento clínico avançado.

Ao comparar as variáveis do estudo nos diferentes momentos do tratamento neoadjuvante, observou-se que as medianas de fadiga oncológica ($< 0,001$), atividade física ($< 0,001$), e força de preensão palmar (0,022) diminuíram ao longo do esquema de quimioterapia neoadjuvante e, em contrapartida, as medianas de IMC (0,004) e do tempo gasto sentado por semana ($< 0,001$) aumentaram. Além disso, a frequência de mulheres com anemia aumentou ao longo do tratamento ($< 0,001$), insônia e dor diminuíram ao final do primeiro esquema e no final do segundo esquema voltaram a aumentar (0,028 e $< 0,001$) (Tabela 3).

Ao final do esquema com antraciclinas, a alteração do escore de fadiga não foi estatisticamente significativa (0,123). Contudo, ao final do esquema com taxanos houve uma diminuição de 1,97 no escore de fadiga, significando que houve o aumento deste sintoma, utilizando como referência o seu valor no início do tratamento. Essa alteração também pode ser observada na figura 1. Além disso, ter sobrepeso ou obesidade (beta= -1,82; p-valor= 0,017); insônia (beta= -2,50; p-valor $< 0,001$); presença de sintomas depressivos (beta= -6,99; p-valor= 0,017); dor (beta= -3,22; p-valor $< 0,001$) e anemia

(beta= -1,40; p-valor= 0,002) diminuíram o escore de fadiga ao longo do tratamento, piorando este sintoma. Em contrapartida, ter um nível de atividade física moderada ou vigorosa e o aumento da força de prensão palmar melhoraram este sintoma (Tabela 4).

Após ajuste do modelo múltiplo observou-se piora da fadiga no final do esquema quimioterápico com taxanos. A presença de sobrepeso e obesidade, o relato de insônia, a presença de sintomas depressivos e o relato de dor pioraram significativamente este sintoma. O valor do critério de QICC sob o modelo de independência foi de 55270, melhor valor entre as configurações de modelo ajustadas (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Ao analisar a trajetória da fadiga oncológica durante o tratamento quimioterápico neoadjuvante em 427 mulheres com câncer de mama incluídas no presente estudo, observou-se que não houve piora da fadiga do início do tratamento para o final do primeiro esquema (antraciclinas), porém houve piora deste sintoma do início para o final do segundo esquema (taxanos), com diminuição de quase dois pontos no escore de fadiga.

Os taxanos (docetaxel ou paclitaxel) atuam na quebra dos microtúbulos que são formados no início da divisão celular, interrompendo essa divisão ou destruindo a célula cancerígena. Essa classe de quimioterápicos, apesar de estar relacionada à-ocorrência de algumas toxicidades, aumenta a sobrevida global e livre de doença em mulheres com câncer de mama (BLAND *et al.*, 2019; FERGUSON *et al.*, 2007). Em um estudo sueco no qual foi utilizado um modelo animal para avaliar o impacto da quimioterapia com docetaxel na força muscular, foram comparados ratos saudáveis e com câncer que receberam o tratamento. Os autores concluíram que o docetaxel administrado em ratos saudáveis não causou impacto na força muscular, gerando a hipótese de que a fraqueza muscular e a fadiga podem ser sintomas gerados pelo próprio tumor ou a combinação com o tratamento e suas toxicidades (CHAILLOU *et al.*, 2017; GASCÓN *et al.*, 2013). Entretanto, a piora da fadiga oncológica no final do segundo esquema pode ser explicada por um efeito tóxico cumulativo dos dois esquemas de tratamento quimioterápico. Outros achados da literatura científica corroboram essa hipótese, como o estudo de Prigozin e colaboradores (2010), no qual a combinação de esquemas quimioterápicos foi associada a sintomas mais severos de fadiga oncológica, em comparação com o uso somente do

paclitaxel. Em um estudo de coorte prospectivo multicêntrico, realizado por Muthanna e colaboradores (2021), foram avaliados os fatores associados à gravidade da fadiga oncológica em mulheres com câncer de mama na Malásia. Observou-se que mulheres que receberam a combinação de múltiplos esquemas quimioterápicos tiveram quatro vezes mais chance de desenvolver níveis mais altos de fadiga quando comparadas àquelas que realizaram um esquema isolado.

A insônia foi um dos sintomas de maior impacto na fadiga oncológica, diminuindo em 2 pontos o escore do FACIT-fatigue ($\beta = -2,10$), caracterizando um aumento dessa durante o tratamento neoadjuvante. A relação entre a fadiga oncológica e os distúrbios do sono sugere um efeito sinérgico, pois sintomas mais graves de fadiga ocorrem concomitantemente com a piora dos distúrbios do sono durante o tratamento neoadjuvante (WHISENANT *et al.*, 2019). É possível que a fadiga oncológica e os distúrbios do sono, particularmente a insônia, compartilhem uma etiologia comum, pois outros fatores como dor, sintomas depressivos e falta de concentração podem estar associados a ambos e, além disso, distúrbios do sono mais graves são encontrados com maior frequência em pacientes com fadiga (MEDYSKY *et al.*, 2017). Em um estudo brasileiro, realizado no Piauí por Amorin e colaboradores (2017), comparou-se 36 mulheres com câncer de mama, sendo um grupo com boa qualidade do sono e um grupo com má qualidade, sendo observadas diferenças entre os grupos em relação à idade, IMC, dor, fadiga, qualidade de vida e de sono.

A anemia é uma complicação comum em pacientes oncológicos, podendo ser causada pela própria citotoxicidade do tratamento oncológico (DENG *et al.*, 2021). Pequenas alterações nos níveis de hemoglobina podem alterar a percepção de fadiga desses pacientes (GASCÓN *et al.*, 2013). Ao longo do tratamento neoadjuvante, a frequência de mulheres com anemia aumentou progressivamente e se mostrou associada à piora da fadiga oncológica. Resultados similares foram encontrados em um estudo indiano que avaliou a prevalência, o curso e o grau de fadiga em mulheres com câncer de mama em tratamento adjuvante, encontrando somente a anemia como uma covariável estatisticamente significativa ($p=0,046$) para a severidade da fadiga, ou seja, quanto menor o nível de hemoglobina, menores os escores de fadiga (FACIT-F) (coeficiente de correlação de Pearson = 0,2957) (MANIR *et al.*, 2012). A anemia consiste em uma das

causas de fadiga oncológica com grande potencial de reversão, sendo de extrema importância uma abordagem precoce, visando minimizar a severidade dessa.

A combinação de fadiga oncológica e distúrbios do sono pode ocasionar um aumento da sensibilidade à dor, tornando-se um desafio isolar estes sintomas (MILADINIA *et al.*, 2018). O tipo de dor mais frequente em mulheres em tratamento neoadjuvante, principalmente com taxanos, é a neuropatia periférica que pode ser minimizada com a prática de exercícios, melhorando a aderência ao tratamento e, indiretamente, a fadiga (BLAND *et al.*, 2019). Na revisão sistemática e metanálise de Ma e colaboradores (2020) que incluiu 84 estudos com objetivo de avaliar os fatores associados à fadiga oncológica, a dor foi apontada como importante fator associado a esse sintoma (OR = 2.64, 95% IC: 1.20 - 5.80, $p = 0.016$), sendo sugerido o controle da dor como estratégia para a melhora da fadiga. Em contrapartida, no estudo de uma coorte mista conduzido em 4 hospitais de Barcelona (Espanha, incluindo 2235 mulheres com câncer de mama de diversos estadiamentos, ao avaliar a associação dos domínios de qualidade de vida (QLQ-30) com fadiga moderada e severa, observou-se que a dor perdeu a significância no modelo multinomial logístico (PUIGPINÓS-RIERA *et al.*, 2020).

Foi observada uma importante variação do escore de fadiga na presença de sintomas depressivos, diminuindo o escore e piorando esse sintoma. O diagnóstico e o cumprimento do protocolo terapêutico geram ansiedade e depressão nessas mulheres (DANTAS & SILVA., 2020). A presença de dor, sintomas depressivos e distúrbios do sono estão associados à fadiga oncológica, sendo difícil uma avaliação isolada (WEBER *et al.*, 2017). No estudo de Puigpinós-Riera e colaboradores (2020), ter depressão aumentou significativamente a chance de fadiga moderada (OR= 3.69; IC: 1.47–9.3; $p= 0.006$) e severa (OR=18.2; IC: 7.02–47.15; $p<0.0001$) em mulheres com câncer de mama. No estudo de Ho e colaboradores (2015) a depressão foi associada à fadiga oncológica antes, durante e depois do tratamento em mulheres com câncer de mama.

Em um estudo realizado em 2019 em Nova York, foi avaliado o impacto da obesidade na fadiga oncológica em 565 mulheres com câncer de mama, sendo concluído que mulheres obesas sofreram mais com fadiga na pré-quimioterapia e até 6 meses após o término da mesma. Portanto, perder ou manter o peso durante o tratamento pode impactar diretamente neste sintoma (INGLIS *et al.*, 2020). No presente estudo, observou-se que sobrepeso e obesidade também estiveram associados à piora da fadiga oncológica

ao longo da quimioterapia neoadjuvante. O ganho de peso em mulheres com câncer de mama é bem descrito na literatura científica, podendo ser explicado pela diminuição na prática de atividade física, pela fadiga, pelo consumo de alimentos com maior densidade calórica ou ainda pela retenção hídrica causada, por exemplo, por alguns quimioterápicos como os taxanos, impactando negativamente na qualidade de vida e no prognóstico dessas mulheres (MAKARI-JUDSON *et al.*, 2014; WINKELS *et al.*, 2014).

Apesar do nível de atividade física ter perdido a significância estatística após ajuste do modelo múltiplo, a prática dessa atividade (exercícios aeróbicos, de resistência, combinação de ambos, exercícios de relaxamento, yoga), tanto durante como após o tratamento oncológico, resultam em uma melhora da fadiga oncológica (HILFIKER *et al.* 2017). Um programa de exercícios supervisionados, além de benefícios na redução da fadiga e na melhora da função física, promove hábitos mais saudáveis a longo prazo (JUVET *et al.* 2017).

A força de preensão palmar, apesar de apresentar pouco impacto na alteração da fadiga, contribuiu para aumentar o escore de fadiga ao longo do tratamento neoadjuvante. Outros estudos encontraram resultados similares, evidenciando que o aumento da média de força de preensão palmar esteve associado ao aumento do escore de fadiga e, conseqüentemente, a menor sensação subjetiva deste sintoma (VENI *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019). Além disso, a força de preensão palmar é considerada um indicador de força e potência muscular global (DIAS *et al.*, 2010).

Podemos pontuar como limitação do nosso estudo o fato do desfecho do estudo (fadiga oncológica) ser baseado em um questionário autorreferido. Outra limitação consiste no fato do estudo ter incluído somente mulheres com proposta de tratamento curativa, fato que algumas vezes dificulta a comparabilidade com outros estudos.

Por outro lado, o desenho longitudinal, permitindo estabelecer uma sequência coerente de avaliações, um bom tamanho amostral, a padronização da equipe de pesquisa para entrevistas e coletas de dados em diversos treinamentos, evitando possíveis vieses de informação, e o fato do estudo ter sido desenvolvido em uma instituição de referência em pacientes com câncer de mama, podem ser citados como seus pontos fortes.

CONCLUSÃO

A piora da fadiga oncológica foi associada às pacientes mais jovens, obesas ou com sobrepeso, anêmicas, com relato de insônia, que apresentaram sintomas depressivos, com dor, com menor força de prensão palmar. Exceto a idade, os demais fatores associados à alteração deste sintoma são modificáveis e possuem tratamento específico.

Dessa forma, a caracterização desse grupo mais exposto à variação da fadiga oncológica e o tratamento precoce, poderiam minimizar o agravamento deste sintoma e consequentemente melhorar a adesão ao tratamento e qualidade de vida nessas mulheres.

Tabela 1: Características sociodemográficas da coorte de mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (N=427), Rio de Janeiro, 2017-2018.

| Características sociodemográficas | N | % |
|---|----------|----------|
| Idade | | |
| <40 anos | 65 | 15,2 |
| 40-49 anos | 122 | 28,6 |
| 50-59 anos | 144 | 33,7 |
| 60-69 anos | 79 | 18,5 |
| ≥70 anos | 17 | 4,0 |
| Nível educacional | | |
| Baixa escolaridade | 122 | 28,6 |
| Média escolaridade | 97 | 22,7 |
| Alta escolaridade | 208 | 48,7 |
| Estado Conjugal | | |
| Com companheiro | 212 | 49,6 |
| Sem companheiro | 215 | 50,4 |
| Raça/cor da pele | | |
| Branca | 138 | 32,3 |
| Negra | 106 | 24,8 |
| Parda | 169 | 39,6 |
| Amarela | 10 | 2,3 |
| Indígena | 4 | 0,9 |
| Renda Familiar | | |
| < 1 salário mínimo | 69 | 16,5 |
| ≥ 1 a < 3 salários mínimos | 238 | 56,8 |
| ≥ 3 a < 5 salários mínimos | 69 | 16,5 |
| ≥ 5 salários mínimos | 43 | 10,3 |
| Local de procedência | | |
| Capital | 212 | 49,6 |
| Região metropolitana | 197 | 46,1 |
| Interior | 18 | 4,2 |
| Trabalho no momento do diagnóstico | | |
| Trabalha | 294 | 68,9 |
| Não trabalha | 133 | 31,1 |

Tabela 2: Características clínicas da coorte de mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (N=427), Rio de Janeiro, 2017-2018.

| Características Clínicas | N | % |
|--|----------|----------|
| Índice de Massa Corporal (IMC) | | |
| Magreza/Eutrofia | 102 | 24,0 |
| Excesso de peso | 159 | 37,4 |
| Obesidade | 164 | 38,6 |
| Comorbidade (CIRSG) | | |
| Sem comorbidade | 75 | 17,8 |
| Leve comorbidade | 143 | 33,9 |
| Moderada comorbidade | 192 | 45,5 |
| Grave comorbidade | 12 | 2,8 |
| Sintomas depressivos (GDS)* | | |
| Sem sintomas depressivos | 259 | 70,6 |
| Sintomas depressivos leves | 78 | 21,3 |
| Sintomas depressivos severos | 30 | 8,2 |
| Tabagismo | | |
| Nunca fumou | 285 | 66,7 |
| Ex-tabagista | 95 | 22,2 |
| Tabagista | 46 | 10,8 |
| Consumo de álcool nos últimos 30 dias | | |
| Não | 315 | 74,1 |
| Sim | 110 | 25,9 |
| Estadiamento clínico | | |
| Estadiamento inicial (\leq IIA) | 56 | 13,1 |
| Estadiamento avançado ($>$ IIA) | 371 | 86,9 |
| Tipo histológico do tumor | | |
| Carcinoma Ductal Infiltrante | 399 | 93,4 |
| Outros tipos histológicos | 28 | 6,6 |

Tabela 3: Diferenças entre as covariáveis do estudo segundo todos os momentos de avaliação para quimioterapia neoadjuvante (N=427) na coorte de mulheres com câncer de mama, Rio de Janeiro, 2017-2018.

| Variáveis | Início Média (±dp) | Final do 1º esquema Média (±dp) | Final do 2º esquema Média (±dp) | P valor |
|--|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Fadiga (escore)^A | 40,7 (9,5) | 40,2 (8,9) | 38,8 (9,6) | <0,001 |
| Variáveis contínuas | | | | |
| Fadiga (escore) | 44,0 | 43,0 | 40,0 | <0,001 |
| Índice de Massa Corporal (kg/m²) | 27,9 | 28,2 | 28,6 | 0,004 |
| Atividade física total (MET/min/semana) | 3650 | 1116 | 1000 | <0,001 |
| Tempo sentada (min/semana) | 94,3 | 420,0 | 430,0 | <0,001 |
| Força de preensão palmar | 22,08 | 22,03 | 21,52 | 0,022 |
| Variáveis categóricas^B | | | | |
| Insônia (com insônia) | 231 (54,1) | 225 (52,7) | 256 (60,0) | 0,028 |
| Sintomas depressivos (leve/grave) | 108 (29,4) | 134 (36,0) | 113 (34,2) | 0,100 |
| Dor (com dor) | 134 (32,1) | 74 (21,0) | 107 (33,8) | 0,001 |
| Atividade Física (moderada/vigorosa) | 346 (86,1) | 250 (65,4) | 203 (60,2) | <0,001 |
| Anemia (com anemia) | 58 (13,6) | 232 (60,1) | 249 (73,5) | <0,001 |

^A Teste paramétrico ANOVA para dados repetidos; demais: teste não paramétrico de Friedman.

^B Teste de Q-cochran para variáveis categóricas

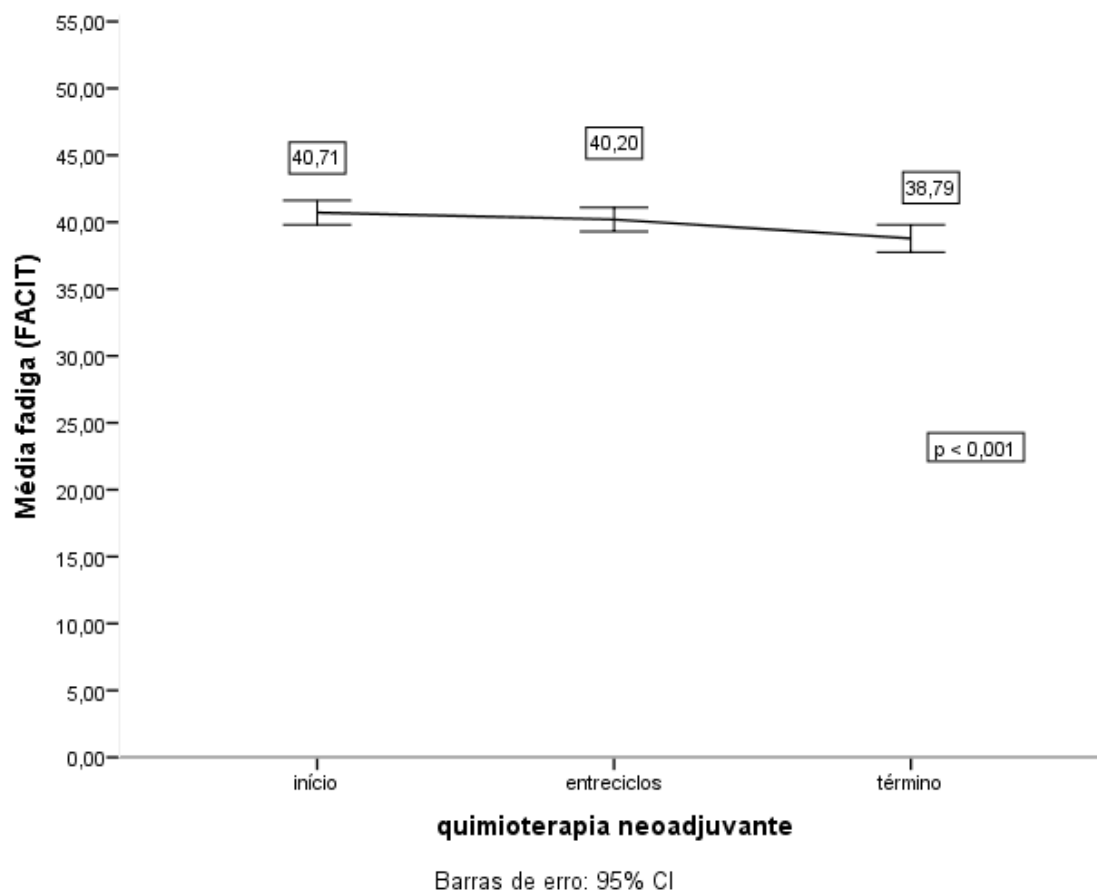
Tabela 4: Análise simples e múltipla das covariáveis e a variação de fadiga oncológica na coorte de mulheres com câncer de mama ao longo do tratamento quimioterápico neoadjuvante (N=427), Rio de Janeiro, 2017-2018.

| Variáveis (AR) | Análise univariada | | | Análise múltipla | | |
|---------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|------------------|----------------|------------------|
| | β | IC 95% | Valor de p | β | IC 95% | Valor de p |
| Momento | | | | | | |
| Início | Referência | | | | | |
| Final do 1º esquema | -0,63 | -1,43 – 0,17 | 0,123 | ---- | ---- | ---- |
| Final do 2º esquema | -1,97 | -2,91 – -1,03 | <0,001 | ---- | ---- | ---- |
| Índice de Massa Corporal | | | | | | |
| < 25kg/m ² | Referência | | | Referência | | |
| ≥ 25kg/m ² | -1,82 | -3,31 – -0,33 | 0,017 | -1,32 | -2,61 – -0,03 | 0,045 |
| Atividade física (AF) | | | | | | |
| AF leve | Referência | | | Referência | | |
| AF moderada /vigorosa | 1,29 | 0,21 – 2,36 | 0,019 | 0,61 | -0,47 – 1,67 | 0,268 |
| Força de preensão palmar | | | | | | |
| Medida Kg/f | 0,29 | 0,17 – 0,41 | <0,001 | 0,27 | 0,15- 0,39 | <0,001 |
| Insônia | | | | | | |
| Não | Referência | | | Referência | | |
| Sim | -2,50 | -3,45 – -1,55 | | -2,10 | -3,05 – -1,15 | <0,001 |
| Sintomas depressivos | | | | | | |
| Sem sintomas | Referência | | | Referência | | |
| Sintomas leves | -6,18 | -7,46 – - 4,91 | <0,001 | -5,55 | -6,90 – -4,19 | <0,001 |
| Sintomas graves | -12,01 | -14,90 – - 9,12 | <0,001 | -11,08 | -14,35 – -7,81 | <0,001 |
| Dor | | | | | | |
| Não | Referência | | | | | |
| Sim | -3,22 | -4,33 – -2,12 | <0,001 | -2,07 | -3,21- -0,93 | <0,001 |
| Anemia | | | | | | |
| Sem anemia | Referência | | | Referência | | |
| Com anemia | -1,40 | -2,29 – -0,50 | 0,002 | -1,08 | -0,14 – -2,02 | 0,024 |
| Idade | | | | | | |
| Contínua (anos) | 0,11 | 0,04 – 0,17 | 0,001 | 0,10 | 0,05- 0,16 | <0,001 |

AF=Atividade física; IC 95% = Intervalo de 95% de confiança; AR= matriz auto regressiva; QICC= critério corrigido de quase-verossimilhança sob o modelo de independência.

QICC=55270

Figura 1: Trajetória geral e médias estimadas da fadiga oncológica ao longo do tratamento quimioterápico neoadjuvante de mulheres com câncer de mama (N=427), Rio de Janeiro, 2017-2018.



REFERÊNCIAS

AMORIM JR, SILVA IA, SHIMIZU IS. Avaliação da qualidade de sono em pacientes com câncer de mama em quimioterapia. *Rev Bras Mastologia*. 2017;27(1):3-7

BARICHELLO E. Distúrbios no padrão do sono em pacientes submetidos a cirurgia oncológica. Tese (Doutorado em enfermagem). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo, 2008

BLAND KA, KIRKHAM AA, BOVARD J; SHENKIER T, ZUCKER D, MCKENZIE DC, *et al*. Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clin Breast Cancer*. 2019 Dec;19(6):411-422.

BOWER JE, ASHER A, GARET D, PETERSEN L, GANZ PA, IRWIN MR, *et al*. Testing a biobehavioral model of fatigue before adjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2019 Feb 15;125(4):633-641.

BØDTCHER H, BIDSTRUP PE, ANDERSEN I, CHRISTENSEN J, MERTZ BG, JOHANSEN C, DALTON SO. Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Qual Life Res*. 2015 Nov;24(11):2671-9.

CHAILLOU T; MCPEEK A; LANNER JT. Docetaxel does not impair skeletal muscle force production in a murine model of cancer chemotherapy. *Physiol Rep*. 2017 Jun;5(11):e13261.

DANTAS TA, SILVA LPBG. Câncer de mama e depressão: aspectos psicobiológicos e suas interações. *Journal of Medicine and Health Promotion*. 2020; 5(4): 01-09.

DENG SM, CHIU AF, WU SC, HUANG YC, HUANG SC, CHEN SY, TSAI MY. Association between cancer-related fatigue and traditional Chinese medicine body constitution in female patients with breast cancer. *J Tradit Complement Med*. 2021 Aug 31;11(1):62-67.

DIAS JA, OVANDO AC, KÜLKAMP W, JUNIOR NGB. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010, 12(3):209-216.

FERGUSON T, WILCKEN N, VAGG R, GHERSI D, NOWAK AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Sep 02;9:CD004421.

GASCÓN P, RODRÍGUEZ CA, VALENTÍN V, MATA JG, CARULLA J, CASSINELLO J, *et al*. Usefulness of the PERFORM questionnaire to measure fatigue in cancer patients with anemia: a prospective, observational study. *Support Care Cancer*. 2013 Nov;21(11):3039-49.

GREENE J, HENNESSY B. The role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2015 Jun;21(3):201-12.

HILFIKER R, MEICHTRY A, EICHER M, NILSSON BALFE L, KNOLS RH, VERRA ML, TAEYMANS J. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018 May;52(10):651-658.

HO SY, ROHAN KJ, PARENT J, TAGER FA, MCKINLEY PS. A longitudinal study of depression, fatigue, and sleep disturbances as a symptom cluster in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2015 Apr;49(4):707-15.

INGLIS JE, ANELSINS MC, CULAKOVA E, MUSTIAN KM, LIN PJ, KLECKNER IR, PEPPONE LJ. Longitudinal assessment of the impact of higher body mass index on cancer-related fatigue in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2020 Mar;28(3):1411-1418.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2020

ISHIKAWA NM, THULER LC, GIGLIO AG, BALDOTTO CS, DE ANDRADE CJ, DERCHAIN SF. Validation of the Portuguese version of functional assessment of cancer therapy-fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010 Apr;18(4):481-90.

JUNGHAEDEL DU, COHEN J, SCHNEIDER S, NEERUKONDA AR, BRODERICK JE. Identification of distinct fatigue trajectories in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2015 Sep;23(9):2579-87.

JUVET LK, THUNE I, ELVSAAS IKØ, FORS EA, LUNDGREN S, BERTHEUSSEN G, *et al.* The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *Breast.* 2017 Jun;33:166-177.

KIRJNER, Aline; PINHEIRO, Rosilene. Interferência da obesidade no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*, v. 53, n. 3, 2007.

KORDE LA, SOMERFIELD MR, CAREY LA, CREWS JR, DENDULURI N, HWANG ES, *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1485-1505

MA Y, HE B, JIANG M, YANG Y, WANG C, HUNG C, HAN L. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and *Int J Nurs Stud.* 2020 Nov;111:103707.

MAKARI-JUDSON G, BRAUN B, JERRY DJ, MERTENS WC. Weight gain following breast cancer diagnosis: Implication and proposed mechanisms. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):272-82.

MANIR KS, BHADRA K, KUMAR G, MANNA A, PATRA NB, SARKAR SK. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: course and prevalence. *Indian J Palliat Care.* 2012 May;18(2):109-16

MAO H, BAO T, SHEN X, LI Q, SELUZICKI C, IM EO, MAO JJ. Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;101:47-54.

MATSUDO S, ARAÚJO T, MATSUDO V, ANDRADE D, ANDRADE E, OLIVEIRA SC, *et al.* Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís. Saúde*; 2001,6(2):05-18.

MEDYSKY ME, TEMESI J, CULOS-REED SN, MILLET GY. Exercise, sleep and cancer-related fatigue: Are they related? *Neurophysiol Clin*. 2017 Apr;47(2):111-122.

MILADINIA M, BARAZ S, RAMEZANI M, MALEHI AS. The relationship between pain, fatigue, sleep disorders and quality of life in adult patients with acute leukaemia: During the first year after diagnosis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan;27(1)

MILLER MD, PARADIS CF, HOUCK PR, MAZUMDAR S, STACK JA, RIFAI AH, *et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48.

MUTHANNA FMS, KARUPPANNAN M, HASSAN BAR, MOHAMMED AH. Impact of fatigue on quality of life among breast cancer patients receiving chemotherapy *Osong Public Health Res Perspect* 2021;12(2):115-125.

PATHAK M, DWIVEDI SN, DEO SVS, THAKUR B, SREENIVAS V, RATH GK. Neoadjuvant chemotherapy regimens in treatment of breast cancer: a systematic review and network meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2018 Jun 26;7(1):89.

PRIGOZIN A, UZIELY B, Musgrave CF The relationship between symptom severity and symptom interference, education, age, marital status, and type of chemotherapy treatment in Israeli women with early-stage breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2010 Nov;37(6):E411-8.

PUIGPINÓS-RIERA R, SERRAL G, SALA M, BARGALLÓ X, QUINTANA MJ, ESPINOSA M, *et al.* Cancer-related fatigue and its determinants in a cohort of women with breast cancer: the DAMA Cohort. *Support Care Cancer*. 2020 Nov;28(11):5213-5221.

ROCHA LA, VICENTE AA, FREITAS M, BENNEMANN GD, ANTUNES LBB, GAVARRETE DLS. Incidência de caquexia, anemia e sintomas de impacto nutricional em pacientes oncológicos. *O Mundo da Saúde, São Paulo* - 2016;40(3):353-361

RODRÍGUEZ, MAS, GÓMEZ-PAVÓN J, FERNÁNDEZ OS, SALINAS AF, GUZMÁN LM, BAZTÁN JJ. Fiabilidad interobservador de los 4 índices de comorbilidad más utilizados en pacientes ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012. v. 42, n. 2, p. 67-70.

SANTOS, M.; *et al.* Diretrizes Oncológicas. Elsevier, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/320957506_Acessos_Vasculares_Livro_Diretrizes_Oncologicas. Acesso em: 27/07/21

SHAH, R; ROSSO, K; NATHANSON, S.D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*, v. 5, n. 3, p. 283-98, 2014.

STREBKOVA R. Cancer-related Fatigue in Patients with Oncological Diseases: Causes, Prevalence, Guidelines for Assessment and Management. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020 Dec 31;62(4):679-689.

THONG MSY, VAN NOORDEN CJF, STEINDORF K, ARNDT V. Cancer-Related Fatigue: Causes and Current Treatment Options. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Feb 5;21(2):17

VENI T, BOYAS S, BEAUNE B, BOURGEOIS H, RAHMANI A, LANDRY S, *et al*. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2019 Jan;27(1):229-238.

WANG B, THAPA S, ZHOU T, LIU H, LI L, PENG G, YU S. Cancer-related fatigue and biochemical parameters among cancer patients with different stages of sarcopenia. *Support Care Cancer*. 2019

WEBER D, O'BRIEN K. Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships With Depression, Stress, and Inflammation. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Jul;22(3):502-512.

WHISENANT M, WONG B, MITCHELL SA, BECK SL, MOONEY K. Symptom Trajectories Are Associated With Co-occurring Symptoms During Chemotherapy for Breast Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2019 Feb;57(2):183-189.

WINKELS RM, BEIJER S, LIESHOUT RV, BARNEVELD DV, HOFSTEDE J, KUIPER J, *et al*. Changes in body weight during various types of chemotherapy in breast cancer patients. *e-SPEN Journal* 9. 2014; e39ee44.

YESAVAGE JA, BRINK TL, ROSE TL, LUM O, HUANG V, ADEY M, LEIRER VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37-49. 2.

6. CONCLUSÃO

Os resultados encontrados nesta tese proporcionaram o melhor entendimento da fadiga oncológica, os fatores associados à mesma e o comportamento deste sintoma ao longo do tratamento neoadjuvante do câncer de mama.

O estudo seccional permitiu a construção de um modelo teórico, no qual a presença de sintomas depressivos e insônia, o aumento do índice de massa corporal, a idade, o estado civil, o nível de atividade física e a força de preensão palmar foram associados de forma direta à fadiga oncológica antes do início do tratamento. No estudo longitudinal observou-se que durante o tratamento com quimioterapia neoadjuvante houve piora significativa da fadiga e que a idade mais jovem, a presença de sobrepeso e obesidade, o relato de insônia, a presença de sintomas depressivos e o relato de dor pioraram significativamente este sintoma ao longo do tratamento.

A maioria dos fatores ligados diretamente à presença desse sintoma antes do tratamento, assim como os fatores que contribuem para a piora do mesmo ao longo da quimioterapia neoadjuvante, são modificáveis e tratáveis, porém, muitas vezes, negligenciados pela equipe de saúde. Os resultados deste estudo possibilitam estratificar e tratar não só a fadiga oncológica (exercícios aeróbicos, resistidos, técnicas de relaxamento, terapia alternativas, biofotomodulação, etc), como os fatores associados à mesma, melhorando assim a qualidade de vida, adesão ao tratamento e promovendo o retorno mais precoce às atividades laborais.

Como perspectivas futuras, é necessário avaliar o comportamento desse sintoma nos demais tratamentos do câncer de mama e nas sobreviventes (1 ou 2 anos após o término do tratamento), além de explorar outras estratégias de modelagem estatística que contemplem variações individuais.

Dessa forma, a recomendação ao serviço de oncologia é que estas mulheres sejam identificadas de acordo com as características mencionadas o mais precocemente possível, desde o primeiro contato com o serviço e encaminhadas a uma abordagem multiprofissional, promovendo o controle e melhora não só da fadiga oncológica como de outros fatores limitantes da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMS HJ, GIELISSEN MF, SCHMITS IC, VERHAGEN CA, ROVERS MM, KNOOP H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):965-74.
- ABRAHÃO K DE S, BERGMANN A, AGUIAR SS, THULER LC. Determinants of advanced stage presentation of breast cancer in 87,969 Brazilian women. *Maturitas*. 2015 Dec;82(4):365-70.
- ABU-SHAKRA M, ZISMAN D, BALBIR-GURMAN A, AMITAL H, LEVY Y, LANGEVITZ P, *et al*. Effect of Tocilizumab on Fatigue and Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2018 Apr;20(4):239-244.
- ALMEIDA, VL.; *et al*. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nova*, v. 28, n. 1, p. 118-29, 2005. DOI: 10.1590/S0100-40422005000100021
- ANCOLI-ISRAEL S, LIU L, RISSLING M, NATARAJAN L, NEIKRUG AB, PALMER BW, MILLS PJ, PARKER BA, SADLER GR, MAGLIONE J. Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: a 1-year longitudinal study. *Support Care Cancer*. 2014 Sep;22(9):2535-45.
- AGRAWAL S. Late effects of cancer treatment in breast cancer survivors. *South Asian J Cancer*. 2014 Apr;3(2):112-5.
- ALCÂNTARA-SILVA TR, FREITAS-JUNIOR R, FREITAS NM, MACHADO GD. Fatigue related to radiotherapy for breast and/or gynaecological cancer: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2013 Oct;22(19-20):2679-86.
- AMENDOLA, L.C.B; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2005;54(4):325-330.
- ANDRYKOWSKI MA, SCHMIDT JE, SALSMAN JM, BEACHAM AO, JACOBSEN PB. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 20;23(27):6613-22
- ARAÚJO JKL, GIGLIO AD, MUNHOZ BA, FONSECA FLA, CRUZ FM, GIGLIO AD. Chemotherapy-Induced Fatigue Correlates With Higher Fatigue Scores Before Treatment. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017 Jun;34(5):404-411.
- BAN K; GODELLAS C. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, v. 23, p. 409-422, 2014. DOI: dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011.
- BARICHELLO E. Distúrbios no padrão do sono em pacientes submetidos a cirurgia oncológica. Tese (Doutorado em enfermagem). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo, 2008.

BERGER AM, GERBER LH, MAYER DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 2012 Apr 15;118(8 Suppl):2261-9.

BERGER AM, MOONEY K, BREITBART WS, BANEERJE C, CARPENTER KM. *et al*; National comprehensive cancer network. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2018.

BLAND KA, KIRKHAM AA, BOVARD J; SHENKIER T, ZUCKER D, MCKENZIE DC, *et al*. Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clin Breast Cancer*. 2019 Dec;19(6):411-422.

BØDTCHER H, BIDSTRUP PE, ANDERSEN I, CHRISTENSEN J, MERTZ BG, JOHANSEN C, DALTON SO. Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Qual Life Res*. 2015 Nov;24(11):2671-9.

BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL RL, TORRE LA, JEMAL A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.

BIERING K, FRYDENBERG M, PAPPOT H, HJOLLUND NH. The long term course of fatigue following breast cancer diagnosis. *J Patient Rep Outcomes*. 2020 May 18;4(1):37.

BOING L, FRETTE TB, VIEIRA MCS, DENIG LA, BERGMANN A, GUIMARÃES ACA. Physical activity, fatigue and quality of life during a clinical adjuvant treatment of breast cancer: a comparative study. *Motricidade*. 2018, vol. 14, n. 2-3, pp. 59-70.

BORGES JA, QUINTÃO MMP, CHERMONT SSMC, MENDONÇA HTF, MESQUITA ET. Fadiga: Um Sintoma Complexo e seu Impacto no Câncer e na Insuficiência Cardíaca. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2018;31(4)433-442

BOWER JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Oct;11(10):597-609.

BOWER JE, ASHER A, GARET D, PETERSEN L, GANZ PA, IRWIN MR, COLE SW, HURVITZ SA, CRESPI CM. Testing a biobehavioral model of fatigue before adjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2019 Feb 15;125(4):633-641.

CAMPOS MP, HASSAN BJ, RIECHELMANN R, DEL GIGLIO A. Cancer-related fatigue: a review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011 Mar-Apr;57(2):211-9.

CANÁRIO AC, CABRAL PU, DE PAIVA LC, FLORENCIO GL, SPYRIDES MH, GONÇALVES AK. Physical activity, fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016 Jan-Feb;62(1):38-44.

CECILIO AP, TAKAKURA ET, JUMES JJ, DOS SANTOS JW, HERRERA AC, VICTORINO VJ, PANIS C. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015 Jan 29;7:43-9.

CELLA D, LAI JS, CHANG CH, PETERMAN A, SLAVIN M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):528-38.

CHAUMARD N, LIMAT S, VILLANUEVA C, NERICH V, FAGNONI P, BAZAN F, CHAIGNEAU L, DOBI E, CALS L, PIVOT X. Incidence and risk factors of anemia in patients with early breast cancer treated by adjuvant chemotherapy. *Breast*. 2012 Aug;21(4):464-7.

COSTA RLB, CZERNIECKI BJ. Clinical development of immunotherapies for HER2(+) breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. *NPJ Breast Cancer*. 2020 Mar 12;6:10.

COURTIER N, GAMBLING T, ENRIGHT S, BARRETT-LEE P, ABRAHAM J, MASON MD. A prognostic tool to predict fatigue in women with early-stage breast cancer undergoing radiotherapy. *Breast*. 2013 Aug;22(4):504-9.

DESANTIS CE, BRAY F, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J, ANDERSON BO, JEMAL A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Oct;24(10):1495-506.

DESANTIS CE, MA J, GAUDET MM, NEWMAN LA, MILLER KD, GODING SAUER A. *et al*. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov;69(6):438-451.

DIAS JA, OVANDO AC, KÜLKAMP W, JUNIOR NGB. Força de apreensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010, 12(3):209-216.

DO J, CHO Y, JEON J. Effects of a 4-week multimodal rehabilitation program on quality of life, cardiopulmonary function, and fatigue in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2015 Mar;18(1):87-96.

FAKIH R, RAHAL M, HILAL L, HAMIEH L, DANY M, KARAM S, *et al*. Prevalence and Severity of Sleep Disturbances among Patients with Early Breast Cancer. *Indian J Palliat Care*. 2018 Jan-Mar;24(1):35-38.

FENG Y, SPEZIA M, HUANG S, YUAN C, ZENG Z, ZHANG L, *et al*. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 2018 May 12;5(2):77-106.

GHONCHEH M, SOLTANI S, SALEHINIYA H. Disparities in Incidence and Mortality of Breast Cancer. *Iran J Public Health*. 2016 Feb;45(2):270-1.

FITZMAURICE C, ALLEN C, BARBER RM, BARREGARD L, BHUTTA ZA, *et al*. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):524-548.

GLOBOCAN. Tables by cancer. 2020. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em: 27/03/2021.

GOEDENDORP MM, ANDRYKOWSKI MA, DONOVAN KA, JIM HS, PHILLIPS KM, SMALL BJ, LARONGA C, JACOBSEN PB. Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: a longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3833-41.

GREENE J, HENNESSY B. The role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2015 Jun;21(3):201-12.

HENRY DH, VISWANATHAN HN, ELKIN EP, TRAINA S, WADE S, CELLA D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer*. 2008 Jul;16(7):791-801.

HILFIKER R, MEICHTRY A, EICHER M, NILSSON BALFE L, KNOLS RH, VERRA ML, TAEYMANS J. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):651-658.

HO SY, ROHAN KJ, PARENT J, TAGER FA, MCKINLEY PS. A longitudinal study of depression, fatigue, and sleep disturbances as a symptom cluster in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Apr;49(4):707-15.

HURRIA A, SOTO-PEREZ-DE-CELIS E, ALLRED JB, COHEN HJ, ARSENYAN A, BALLMAN K. *et al.* Functional Decline and Resilience in Older Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2019 May;67(5):920-927.

INGLIS JE, ANELSINS MC, CULAKOVA E, MUSTIAN KM, LIN PJ, KLECKNER IR, PEPPONE LJ. Longitudinal assessment of the impact of higher body mass index on cancer-related fatigue in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2020 Mar;28(3):1411-1418.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Atlas de Mortalidade 2018- Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 20/06/19.

ISHIKAWA NM, THULER LC, GIGLIO AG, BALDOTTO CS, DE ANDRADE CJ, DERCHAIN SF. Validation of the Portuguese version of functional assessment of cancer therapy-fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010 Apr;18(4):481-90.

JUNGHAEDEL DU, COHEN J, SCHNEIDER S, NEERUKONDA AR, BRODERICK JE. Identification of distinct fatigue trajectories in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2579-87.

JUVET LK, THUNE I, ELVSAAS IKØ, FORS EA, LUNDGREN S, BERTHEUSSEN G, *et al.* The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *Breast*. 2017 Jun;33:166-177.

KAMIŃSKA M, CISZEWSKI T, ŁOPACKA-SZATAN K, MIOTŁA P, STAROSŁAWSKA E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015 Sep;14(3):196-202.

KIRJNER, Aline; PINHEIRO, Rosilene. Interferência da obesidade no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*, v. 53, n. 3, 2007.

KLUTHCOVSKY AC, URBANETZ AA, DE CARVALHO DS, PEREIRA MALUF EM SCHLICKMANN SYLVESTRE GC, BONATTO HATSCHBACH SB. Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2012 Aug;20(8):1901-9.

KLUTHCOVSKY AC, URBANETZ AA. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: a comparative study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015 Mar;37(3):119-26.

KOLAK A, KAMIŃSKA M, SYGIT K, BUDNY A, SURDYKA D, KUKIEŁKA-BUDNY B, BURDAN F. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017 Dec 23;24(4):549-553.

KONG X, LIU Z, CHENG R, SUN L, HUANG S, FANG Y, WANG J. Variation in Breast Cancer Subtype Incidence and Distribution by Race/Ethnicity in the United States From 2010 to 2015. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2020303

KORDE LA, SOMERFIELD MR, CAREY LA, CREWS JR, DENDULURI N, HWANG ES, *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-1505.

LAI JS, CELLA D, YANEZ B, STONE A. Linking fatigue measures on a common reporting metric. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Oct;48(4):639-48.

LAMINO DA, PIMENTA CAM, BRAGA PE, MOTA DDCF. Fadiga clinicamente relevante em mulheres com câncer de mama: prevalência e fatores associados. *Investig Enferm. Imagen Desarr*. 2015;17(1):65-76.

LEAL AD, VAN HOUTEN H, SANGARALINGHAM L, FREEDMAN RA, JEMAL A, NEUMAN HB, HADDAD TC, MUTTER RW, KEEGAN THM, MOUGALIAN SS, LOPRINZI CL, GROSS CP, SHAH N, RUDDY KJ. Breast Cancer Survivorship Care Variations Between Adjuvant Chemotherapy Regimens. *Clin Breast Cancer*. 2018 Aug;18(4):e513-e520.

MANIR KS, BHADRA K, KUMAR G, MANNA A, PATRA NB, SARKAR SK. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: course and prevalence. *Indian J Palliat Care*. 2012 May;18(2):109-16

MATSUDO S, ARAÚJO T, MATSUDO V, ANDRADE D, ANDRADE E, OLIVEIRA SC, *et al.* Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís. Saúde*; 2001,6(2):05-18.

MA Y, HE B, JIANG M, YANG Y, WANG C, HUNG C, HAN L. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and *Int J Nurs Stud.* 2020 Nov;111:103707.

MAO H, BAO T, SHEN X, LI Q, SELUZICKI C, IM EO, MAO JJ. Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur J Cancer.* 2018 Sep;101:47-54.

MILADINIA M, BARAZ S, RAMEZANI M, MALEHI AS. The relationship between pain, fatigue, sleep disorders and quality of life in adult patients with acute leukaemia: During the first year after diagnosis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 Jan;27(1).

MILLER MD, PARADIS CF, HOUCK PR, MAZUMDAR S, STACK JA, RIFAI AH, MULSANT B, REYNOLDS CF 3rd. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992 Mar;41(3):237-48.

MINTON O, STONE P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Nov;112(1):5-13.

MOHANDAS H, JAGANATHAN SK, MANI MP, AYYAR M, ROHINI THEVI GV. Cancer-related fatigue treatment: An overview. *J Can Res Ther* 2017;13:916-29.

MOMENIMOVAHED Z, SALEHINIYA H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2019 Apr 10;11:151-164.

MOTA DD, PIMENTA CA, PIPER BF. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Support Care Cancer.* 2009 Jun;17(6):645-52.

NARAYANAN V, KOSHY C. Fatigue in cancer: a review of literature. *Indian J Palliat Care.* 2009 Jan;15(1):19-25.

OLIVEIRA M.M, MALTA DC, GUAUCHE H, MOURA L, SILVA GA. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;2(18):146-167.

PAKIZ B, GANZ PA, SEDJO RL, FLATT SW, DEMARK-WAHNEFRIED W, LIU J, *et al.* Correlates of quality of life in overweight or obese breast cancer survivors at enrollment into a weight loss trial. *Psychooncology.* 2016 Feb;25(2):142-9.

PATHAK M, DWIVEDI SN, DEO SVS, THAKUR B, SREENIVAS V, RATH GK. Neoadjuvant chemotherapy regimens in treatment of breast cancer: a systematic review and network meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2018 Jun 26;7(1):89.

PUIGPINÓS-RIERA R, SERRAL G, SALA M, BARGALLÓ X, QUINTANA MJ, ESPINOSA M, *et al.* Cancer-related fatigue and its determinants in a cohort of women with breast cancer: the DAMA Cohort. *Support Care Cancer*. 2020 Nov;28(11):5213-5221.

ROCHA L.A, VICENTE A.A, FREITAS M., BENNEMANN G.D, ANTUNES L.B.B, GAVARRETE D.L.S. Incidência de caquexia, anemia e sintomas de impacto nutricional em pacientes oncológicos. *O Mundo da Saúde, São Paulo* - 2016;40(3):353-361

RUBIN BA, STEIN AT, ZELMANOWICZ AM, ROSA DD. Perfil Antropométrico e Conhecimento Nutricional de Mulheres Sobreviventes de Câncer de Mama do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2010; 56(3): 303-309.

SHAH, R; ROSSO, K; NATHANSON, S.D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):283-98.

SALIGAN LN, OLSON K, FILLER K, LARKIN D, CRAMP F, YENNURAJALINGAM S, ESCALANTE CP, DEL GIGLIO A, KOBER KM, KAMATH J, PALESH O, MUSTIAN K. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer*. 2015 Aug;23(8):2461-78.

SAUTER ER. Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. *Eur J Breast Health*. 2018 Apr 1;14(2):64-71. doi: 10.5152/ejbh.2018.3978. eCollection 2018 Apr.

SEYIDOVA-KHOSHKNABI D, DAVIS MP, WALSH D. Review article: a systematic review of cancer-related fatigue measurement questionnaires. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011 Mar;28(2):119-29.

SCHMIDT ME, WISKEMANN J, SCHNEEWEISS A, POTTHOFF K, ULRICH CM, STEINDORF K. Determinants of physical, affective, and cognitive fatigue during breast cancer therapy and 12 months follow-up. *Int J Cancer*. 2017 Mar 15;142(6):1148-1157.

SANTOS, et al.; 2017. *Diretrizes Oncológicas*. Elsevier, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/320957506_Acessos_Vasculares_Livro_Diretrizes_Oncologicas. Acesso em: 27/04/19

SILVA IMC, GONÇALVES EGR. Câncer de mama e meio ambiente: uma revisão integrativa. *Conexão Ci*. 2017;12(1):110-115.

SPELTEN ER, VERBEEK JH, UITTERHOEVE AL, ANSINK AC, VAN DER LELIE J, DE REIJKE TM. *et al.* Cancer, fatigue and the return of patients to work-a prospective cohort study. *Eur J Cancer*. 200 Jul;39(11):1562-7.

SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.

SUN YS, ZHAO Z, YANG ZN, XU F, LU HJ, ZHU ZY, *et al.* Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397.

TABRIZI FM, ALIZADEH S. Cancer Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: in Correlation to Demographic Factors. *Maedica (Buchar)*. 2017 Jun;12(2):106-111.

TAZI EL M, ERRIHANI H. Evaluation and management of fatigue in oncology: a multidimensional approach. *Indian J Palliat Care*. 2011 May;17(2):92-7.

TIAN L, LIN L, LI HL, CHEN KJ, ZHANG XJ, QIAN SJ, HU Y. Prevalence and Associated Factors of Cancer-Related Fatigue Among Cancer Patients in Eastern China. *Oncologist*. 2016 Nov;21(11):1349-1354.

TOMA RL, OLIVEIRA MX, RENNO ACM, LAAKSO EL. Photobiomodulation (PBM) therapy at 904 nm mitigates effects of exercise-induced skeletal muscle fatigue in young women. *Lasers Med Sci*. 2018 Aug;33(6):1197-1205.

VASSÃO PG, TOMA RL, ANTUNES HK, TUCCI HT, RENNO AC. Effects of photobiomodulation on the fatigue level in elderly women: an isokinetic dynamometry evaluation. *Lasers Med Sci*. 2016 Feb;31(2):275-82.

VIEIRA SC. Câncer de mama: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí - 2017 / Sabas Carlos Vieira. – Teresina: EDUFPI, 2017.

WAKS AG, WINER EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288-300.

WEBSTER K, CELLA D, YOST K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee, Geneva: World Health Organization 1995; 1-439

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Tech Rep Ser. 2000. 894:i-xii, 1-253.

XIANG Y, LU L, CHEN X, WEN Z. Does Tai Chi relieve fatigue? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 Apr 5;12(4):e0174872.

YANG TY, CHEN ML, LI CC. Effects of an aerobic exercise programme on fatigue for patients with breast cancer undergoing radiotherapy. *J Clin Nurs*. 2015 Jan;24(1-2):202-11.

YANG S, CHU S, GAO Y, AI Q, LIU Y, LI X. *et al*. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells*. 2019 Jul 18;8(7):738.

YELLEN SB, CELLA DF, WEBSTER K, BLENDOWSKI C, KAPLAN E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Feb;13(2):63-74.

YESAVAGE JA, BRINK TL, ROSE TL, LUM O, HUANG V, ADEY M, LEIRER VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(1):37-49. 2.

ZHEN-HUA YE, FU-RONG DU, YIN-PING WU, XUE YANG, ZI YI. Interpretation of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue. *J Int Transl Med*, 2016, 4(1):1-8.

ZHOU Y, ZHAO H, PENG C. Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2015 Sep;25(9):68797.doi:10.1016/j.annepidem.2015.05.007.

ZHU W, XU B. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. *PLoS One.* 2015 Aug 20;10(8):e0136268.

ZOMKOWSKI K, CRUZ DE SOUZA B, PINHEIRO DA SILVA F, MOREIRA GM, DE SOUZA CUNHA N, SPERANDIO FF. Physical symptoms and working performance in female breast cancer survivors: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2018 Jun;40(13):1485-1493.

ZOU LY, YANG L, HE XL, SUN M, XU JJ. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Jun;35(6):5659-67.

ANEXO A - INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS (RECRUTAMENTO E SEGUIMENTO)

➤ INSTRUMENTO MÓDULO 1 – RECRUTAMENTO

AVALIAÇÃO INICIAL

Qual sua data de nascimento ou idade ou aniversário? _____ () Certo () Errado

Que dia é hoje? _____ () Certo () Errado

Onde a senhora está? _____ () Certo () Errado

Paciente incluída no estudo? () Sim () Não

IDENTIFICAÇÃO

Número de identificação no estudo: _____

Número do prontuário/matricula: _____

Recrutamento - Data da entrevista de recrutamento: ____/____/____

Nome do entrevistador: _____

Nome do entrevistado: _____

Telefones para contato: () _____ - _____ () _____ - _____

AUTORIZA CONTATO POR TELEFONE: () Sim () Não

Outras informações (referência para localização, etc): _____

VARIAVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Data nascimento ____/____/____

Idade em anos completos: _____

Raça/Cor/Etnia: (1) branca (3) amarela (5) indígena
(2) preta (4) parda (9) sem informação

Estado civil: (1) casada (3) solteira (5) viúva
(2) união consensual (4) divorciada / separada (9) sem informação

Escolaridade: (1) analfabeto (4) 2º incompleto (7) superior completo
(2) 1º incompleto (5) 2º completo (9) sem informação
(3) 1º completo (6) superior incompleto

Residência atual CEP: _____

Endereço (caso não saiba o CEP) Rua: _____ Nº: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Ocupação antes do diagnóstico: _____

Ocupação atual: _____

Renda familiar líquida aproximada no último mês (REDAFAM) R\$ _____

Nº pessoas (adultos e crianças) que dependem dessa renda para viver (NPessoas) _____

HÁBITOS DE VIDA

Hábito de fumar: (0) não fumantes (< 100 cigarros na vida) (1) fumantes ativos (> 100 cigarros na vida e permanecem fumando) (2) ex-fumantes (interromperam o fumo antes do tratamento)

Se parou, há quanto tempo parou: _____

Se parou, quanto fumou: _____

Álcool: (0) nunca (1) raramente (2) nos fins de semana/socialmente (3) 3 a 4 vezes na semana (4) todos os dias (5) Ex bebedora

Se parou, há quanto tempo parou: _____

Se parou, quanto bebia: _____

NUTRIÇÃO**ANTROPOMETRIA:**

| |
|---|
| Peso atual: |
| Altura: |
| Peso usual (peso na biópsia ou peso antes do diagnóstico): |
| Índice de Massa Corporal (IMC - peso em kg / altura em m²): |
| Classificação do Índice de Massa Corporal: (0) magreza - abaixo de 18,5kg/m ² (1) eutrofia - 18,5kg/m ² e 24,9kg/m ² (2) excesso de peso - 25,0kg/m ² e 29,9kg/m ² (3) obesidade - acima de 30,0kg/m ² |

CONSUMO ALIMENTAR - RECORDATÓRIO 24HORAS:

| | |
|---------------------------------|--|
| Desjejum Hora: | |
| Colação Hora: | |

| | |
|-------------------------------|--|
| Almoço Hora: | |
| Lanche Hora: | |
| Jantar Hora: | |
| Ceia Hora: | |

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA - FORMA LONGA –

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Esse projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL USUAL ou HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal

- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

SECÃO 1 – ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

Atualmente você trabalha ou faz trabalho Voluntário fora de casa?

() Sim () Não – Caso você responda não, **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda atividade física que você faz em uma semana **USUAL** ou **NORMAL** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclui o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 61d.**

Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 61f.**

Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, **como parte do seu trabalho**? Por favor **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a seção 2 – transporte.**

Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SECÃO 2 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metro ou trem?

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 62c.**

Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metro ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 62e.**

Nos dias que você pedala, quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a seção 3.**

Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente, pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **vigorosas** no **jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 63c.**

. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas no **quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 63e.**

Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro de sua casa**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a seção 4.**

Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4 – ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

Você pratica ou praticou **exercício físico ou esporte**? () Não () Sim. Qual? _____

Quantas vezes na semana _____

Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 64c.**

Nos dias em que você caminha no seu **tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer jogging?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 64f.**

Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como peladar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, bastquete, tenis:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a seção 5.**

Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 – TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia no trabalho, na escola ou faculdade, em casa ou durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metro ou carro.

Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**? _____ horas _____ minutos

Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**? _____ horas _____ minutos

QUESTIONÁRIO DE FADIGA

FACIT-FATIGUE (versão 4)

Por favor, faça um círculo em torno do número que melhor corresponda ao seu estado durante os últimos 7 dias

Nem um Um Mais ou Muito MUITÍSSIMO
pouco pouco menos

Preocupações adicionais

| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| | Sinto-me fatigada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Sinto fraqueza generalizada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Sinto-me sem forças | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Sinto-me cansada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Tenho dificuldade em acabar as coisas porque estou cansada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Tenho energia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Sou capaz de fazer as minhas atividades normais | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Preciso (de) dormir durante o dia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Estou cansada demais para comer | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades normais | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estou frustrada por estar cansada demais para fazer as coisas que quero | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA (GDS-15)

| | | |
|--|---------|---------|
| Você está basicamente satisfeito com sua vida? | (0) não | (1) sim |
| Você abandonou muitas atividades de interesse? | (0) não | (1) sim |
| Você sente que sua vida é vazia? | (0) não | (1) sim |
| Você sente-se entediado com frequência? | (0) não | (1) sim |
| Você vê o futuro com otimismo? | (0) não | (1) sim |
| Você tem medo de que algo de mal lhe aconteça? | (0) não | (1) sim |
| Você se sente feliz a maior parte do tempo? | (0) não | (1) sim |
| Você se sente perturbado por pensamentos que não lhe saem da cabeça? | (0) não | (1) sim |
| Você prefere ficar em casa a sair em busca de novas experiências? | (0) não | (1) sim |
| Você acha que sua memória é pior que a da maioria das pessoas? | (0) não | (1) sim |
| Você acha que é maravilhoso estar vivo agora? | (0) não | (1) sim |
| Você sente que não tem nenhum valor no estado que se encontra agora? | (0) não | (1) sim |
| Você se sente cheio de energia? | (0) não | (1) sim |
| Você sente que não há esperança para a sua situação? | (0) não | (1) sim |
| Você acha que a maioria das pessoas está melhor que você? | (0) não | (1) sim |

Estado Menopausal: (0) não (1) sim, fisiológica (2) sim, artificial (4) sim, sem informação (999) sem informação

Idade menopausa: _____(anos)

➤ INSTRUMENTO MÓDULO 1 – SEGUIMENTO

AVALIAÇÃO INICIAL

() QT Pós CIR () Entreciclos () Termino QT () Cirurgia Pós QT () 6 Meses Seguimento () 1 ano Seguimento

IDENTIFICAÇÃO

Número de identificação no estudo: _____

Número do prontuário/matricula: _____

Data da entrevista de seguimento: ____/____/____

Nome do entrevistador: _____

Nome do entrevistado: _____

HÁBITOS DE VIDA

Hábito de fumar: (0) não fumantes (< 100 cigarros na vida) (1) fumantes ativos (> 100 cigarros na vida e permanecem fumando) (2) ex-fumantes (interromperam o fumo antes do tratamento)

Se parou, há quanto tempo parou: _____

Se parou, quanto fumou: _____

Álcool: (0) nunca (1) raramente (2) nos fins de semana/socialmente (3) 3 a 4 vezes na semana (4) todos os dias (5) Ex bebedora

Se parou, há quanto tempo parou: _____

Se parou, quanto bebia: _____

NUTRIÇÃO

ANTROPOMETRIA:

| |
|---|
| Peso atual: |
| Altura: |
| Peso usual (antes da quimioterapia/cirurgia): |
| Índice de Massa Corporal (IMC - peso em kg / altura em m²): |
| Classificação do Índice de Massa Corporal: (4) magreza - abaixo de 18,5kg/m ² (5) eutrofia - 18,5kg/m ² e 24,9kg/m ² (6) excesso de peso - 25,0kg/m ² e 29,9kg/m ² (7) obesidade - acima de 30,0kg/m ² |

CONSUMO ALIMENTAR - RECORDATÓRIO 24HORAS:

| | |
|---------------------------|--|
| Desjejum Hora: | |
| Colação | |

| | |
|-------------------------------|--|
| Almoço Hora: | |
| Lanche Hora: | |
| Jantar Hora: | |
| Ceia Hora: | |

SINTOMAS NUTRICIONAIS:

| | | |
|---------------------------------------|---------|---------|
| Disfagia | (0) não | (1) sim |
| Odinofagia | (0) não | (1) sim |
| Xerostomia | (0) não | (1) sim |
| Disgeusia | (0) não | (1) sim |
| Náuseas | (0) não | (1) sim |
| Vômito | (0) não | (1) sim |
| Diarreia | (0) não | (1) sim |
| Constipação intestinal | (0) não | (1) sim |
| Plenitude gástrica | (0) não | (1) sim |
| Estomatite | (0) não | (1) sim |
| Dor abdominal | (0) não | (1) sim |
| Problemas dentais | (0) não | (1) sim |
| Falta de apetite | (0) não | (1) sim |
| Olfato diminuído | (0) não | (1) sim |
| Reduziu ingestão de alimentos | (0) não | (1) sim |
| Aumentou ingestão de alimentos | (0) não | (1) sim |

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA – IPAQ (VERSÃO LONGA)

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

- FORMA LONGA -

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Esse projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL USUAL ou HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal

- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

SEÇÃO 1 – ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

Atualmente você trabalha ou faz trabalho Voluntário fora de casa?

() Sim () Não – Caso você responda não, **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda atividade física que você faz em uma semana **USUAL** ou **NORMAL** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclui o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 54d.**

Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 54f.**

Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, **como parte do seu trabalho**? Por favor **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a seção 2 – transporte.**

Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando como parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

SECÃO 2 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metro ou trem?

_____ dias por SEMANA () nenhum – Vá para a questão 55c.

Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metro ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () nenhum – Vá para a questão 55e.

Nos dias que você pedala, quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () nenhum – Vá para a seção 3.

Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SECÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente, pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas vigorosas no **jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por SEMANA () nenhum – Vá para a questão 56c.

Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas no **quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**:

_____ dias por SEMANA () nenhum – Vá para a questão 56e.

Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro de sua casa**:

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a seção 4.**

Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SECÃO 4 – ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

Você pratica ou praticou **exercício físico ou esporte**? () Não () Sim. Qual? _____

Quantas vezes na semana _____

Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu **tempo livre**?

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 57c.**

Nos dias em que você caminha no seu **tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer jogging?

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 57e.**

Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como peladar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tenis:

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a seção 5.**

Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SECÃO 5 – TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia no trabalho, na escola ou faculdade, em casa ou durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metro ou carro.

Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

QUESTIONÁRIO DE FADIGA**FACIT-FATIGUE (versão 4)**

Por favor, faça um círculo em torno do número que melhor corresponda ao seu estado durante os últimos 7 dias.

| | | Nem um pouco | Um pouco | Mais ou menos | Muito | Muitíssimo |
|-------------------------|---|--------------|----------|---------------|-------|------------|
| Preocupações adicionais | | | | | | |
| | Sinto-me fatigada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Sinto fraqueza generalizada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Sinto-me sem forças | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Sinto-me cansada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Tenho dificuldade em acabar as coisas porque estou cansada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Tenho energia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Sou capaz de fazer as minhas atividades normais | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Preciso (de) dormir durante o dia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Estou cansada demais para comer | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades normais | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Estou frustrada por estar cansada demais para fazer as coisas que quero | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA (GDS-15)

| | | |
|--|---------|---------|
| Você está basicamente satisfeito com sua vida? | (0) não | (1) sim |
| Você abandonou muitas atividades de interesse? | (0) não | (1) sim |
| Você sente que sua vida é vazia? | (0) não | (1) sim |
| Você sente-se entediado com frequência? | (0) não | (1) sim |
| Você vê o futuro com otimismo? | (0) não | (1) sim |
| Você tem medo de que algo de mal lhe aconteça? | (0) não | (1) sim |
| Você se sente feliz a maior parte do tempo? | (0) não | (1) sim |
| Você se sente perturbado por pensamentos que não lhe saem da cabeça? | (0) não | (1) sim |
| Você prefere ficar em casa a sair em busca de novas experiências? | (0) não | (1) sim |
| Você acha que sua memória é pior que a da maioria das pessoas? | (0) não | (1) sim |
| Você acha que é maravilhoso estar vivo agora? | (0) não | (1) sim |
| Você sente que não tem nenhum valor no estado que se encontra agora? | (0) não | (1) sim |
| Você se sente cheio de energia? | (0) não | (1) sim |
| Você sente que não há esperança para a sua situação? | (0) não | (1) sim |
| Você acha que a maioria das pessoas está melhor que você? | (0) não | (1) sim |

➤ INSTRUMENTO MÓDULO 3 – INFORMAÇÕES CLÍNICAS**IDENTIFICAÇÃO**

Número de identificação no estudo: _____

Número do prontuário/matricula: _____

Data da entrevista de seguimento: ____ / ____ / ____

Nome do entrevistador: _____

Nome do entrevistado: _____

CLÍNICAS

Data da matrícula: ____ / ____ / ____

Data da primeira consulta: ____ / ____ / ____

Estado Menopausal: (0) não (1) sim, fisiológica (2) sim, artificial (4) sim, sem informação (999) sem informação

Idade menopausa: _____ (anos)

Antecedente familiar de câncer de mama: (0) não (1) mãe (2) irmã (3) filha (4) Outras: _____ (999) sem informação

Antecedente familiar de câncer: (0) não (1) sim (999) sem informação

Tipo de câncer 1: _____ Parentesco 1: _____

Tipo de câncer 2: _____ Parentesco 2: _____

Tipo de câncer 3: _____ Parentesco 3: _____

ESTADIAMENTO CLÍNICO:

| | | | |
|---|---------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Data do diagnóstico: | | | |
| Tamanho do tumor: | | | |
| (0) T0 (sem tumor) | (1) Tis (in situ) | (2) T1 (< 2,0 cm) | (3) T2 (> 2,0 e < 5,0) |
| (4) T3 (> 5,0 cm) | (5) T4 (extensão torácica/pele) | (6) TX | (999) não sabe informar |
| Status dos linfonodos: | | | |
| (0) N0 (ausência de metástases) (1) N1 (meta axilar, homo, móvel) (2) N2 (999) sem informação | | | |
| Metástase: (0) M0 (ausência de metástase) (1) M1 (presença de metástase) (2) M2 (999) sem informação | | | |
| Estadiamento Clínico: (0) 0 (1) I (2) II A (3) II B (4) III A (5) III B (6) IV (999) sem informação | | | |

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DOENÇAS CUMULATIVAS EM GERIATRIA (CIRS-G):

| SISTEMA - DESCRIÇÃO | ESCORE |
|------------------------------------|--------|
| CORAÇÃO | |
| VASCULAR | |
| HEMATOPOIÉTICO | |
| RESPIRATÓRIO | |
| OLHOS, OUVIDOS, GARGANTA E LARINGE | |
| TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR | |
| TRATO GASTROINTESTINAL INFERIOR | |
| FÍGADO | |
| RENAL | |
| GÊNITO-URINÁRIO | |
| MUSCULOESQUELÉTICO / TEGUMENTO | |
| NEUROLÓGICO | |
| ENDÓCRINO/METABÓLICO E MAMA | |
| DOENÇA PSIQUIÁTRICA | |

Número total de categorias assinaladas _____

Escore total _____

Índice de gravidade: (escore total/número total de categorias assinaladas) _____

Número de categorias no nível 3 de gravidade: _____

Número de categorias no nível 4 de gravidade: _____

POLIFARMÁCIA (MEDICAMENTOS USADOS DE FORMA CONTÍNUA):

| Nome comercial | Posologia/Dosagem |
|----------------|-------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

CIRURGIA**CIRURGIA****Cirurgia:** (0) não (1) sim**Data da cirurgia:** ____/____/____**Lado da cirurgia:** (0) direito (1) esquerdo**Cirurgia realizada:** (0) total/Simples (1) conservadora (2) mastectomia radical modificada
(3) mastectomia radical (4) LA exclusiva (999) sem informação**Abordagem axilar:** (0) não (1) BLS (2) nível I (3) nível II (4) nível III (5) LA sem informação do nível
(999) sem informação**Observações:**

| <u>LAUDO HISTOPATOLÓGICO</u> | |
|--|------------------------------------|
| Linfonodos retirados (BLS): | Linfonodos positivos (BLS): |
| Linfonodos retirados (LA): | Linfonodos positivos (LA): |
| Tipo histológico: (0) CDI (1) ductal in situ (2) lobular in situ (3) lobular invasivo (4) medular (5) sarcoma (6) mucinoso (7) inflamatório (8) papilífero (9) tubular (999) sem informação | |
| Grau histológico: (0) Grau 1 (1) Grau 2 (2) Grau 3 (3) Tipo clássico (999) sem informação | |
| Classificação: (0) T0 (sem tumor) (1) Tis (in situ) (2) T1 (< 2,0 cm) (3) T2 (> 2,0 e < 5,0) (4) T3 (> 5,0 cm) (5) T4 (extensão torácica/pele) (6) TX (999) sem informação | |
| Classificação N: (0) N0 (ausência de metástases) (1) N1 (meta axilar, homo , móvel) (2) N2 (meta axilar fixo) (3) N3 (meta cadeia mamária) (4) NX (999) sem informação | |
| Classificação M: (0) M0 (ausência de metástase) (1) M1 (presença de metástase) (2) MX (999) sem informação | |
| Estadiamento: (0) 0 (1) I (2) II A (3) II B (4) III A (5) III B (6) IIIC (7) IV (999) sem informação | |
| Receptor estrogênio: (0) negativo (1) positivo % (888) indeterminado (999) sem informação | |
| Receptor Progesterona: (0) negativo (1) positivo % (888) indeterminado (999) sem informação | |
| Receptor HER-2: (0) negativo (1) positivo + (888) indeterminado (999) sem informação | |

TRATAMENTO NEOADJUVANTE

| <u>QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE</u> | |
|--|--|
| Quimioterapia: (0) não (1) sim | |
| Antineoplásico: _____ | |
| Número de ciclos: _____ | |
| Data início: ____/____/____ | |
| Data término: ____/____/____ | |
| Realização do esquema: (0) completo (1) incompleto (2) alterado (999) sem informação | |
| Motivo da alteração/interrupção: (0) evolução de doença (1) óbito (2) comorbidade (3) complicação do tratamento oncológico (4) mudança de antineoplásico (5) outros: _____ (999) sem informação | |
| Apresentou toxicidade a quimioterapia: (0) não (1) sim | |
| Toxicidade: _____ | |
| Observações: _____ | |
| | |
| Antineoplásico 2: _____ | |
| Número de ciclos 2: _____ | |
| Data início 2: ____/____/____ | |
| Data término 2: ____/____/____ | |
| Realização do esquema 2: (0) completo (1) incompleto (2) alterado (999) sem informação | |
| Motivo da alteração/interrupção 2: (0) evolução de doença (1) óbito (2) comorbidade (3) complicação do tratamento oncológico (4) mudança de antineoplásico (5) outros: _____ (999) sem informação | |
| Apresentou toxicidade a quimioterapia 2: (0) não (1) sim | |
| Toxicidade 2: _____ | |
| Observações: _____ | |

| <u>RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE</u> | |
|---|--|
| Radioterapia: (0) não (1) sim | |

Local: (1) com cadeia linfática (2) sem cadeia linfática (3) não se aplica (99) sem informação
Data início: ____/____/____
Data término: ____/____/____
Dosagem: _____
Número de frações: _____
Realização da radioterapia: (0) completo (1) incompleto (2) alterado (99) sem informação
Motivo da alteração/interrupção : (0) evolução de doença (1) óbito (2) comorbidade
(3) complicação do tratamento (4) mudança de fármaco
(5) outros: _____ (99) sem informação

Instituição: (1) INCA (2) outros _____ (99) sem informação
Toxicidade: _____
Observações: _____

HORMÔNIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Hormônioterapia: (0) não (1) sim
Tipo: (0) tamoxifeno (1) anastrozol (2) outros: _____ (99) sem informação
Data início: ____/____/____
Data término: ____/____/____
Realização da hormonioterapia: (0) completo (1) incompleto (2) alterado (99) sem informação
Motivo da alteração/interrupção: (0) evolução de doença (1) óbito (2) comorbidade
(3) complicação do tratamento (4) mudança de fármaco
(5) outros: _____ (99) sem informação

Observações: _____

TRATAMENTO ADJUVANTE

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Quimioterapia: (0) não (1) sim
Antineoplásico: _____
Número de ciclos: _____

Data início: ____/____/____
Data término: ____/____/____
Realização do esquema: (0) completo (1) incompleto (2) alterado (99) sem informação
Motivo da alteração/interrupção: (0) evolução de doença (1) óbito (2) comorbidade
(3) complicação do tratamento oncológico (4) mudança de antineoplásico
(5) outros: _____ (99) sem informação

Apresentou toxicidade a quimioterapia: (0) não (1) sim
Toxicidade: _____
Observações: _____

Antineoplásico 2: _____
Número de ciclos 2: _____
Data início 2: ____/____/____
Data término 2: ____/____/____
Realização do esquema 2: (0) completo (1) incompleto (2) alterado (99) sem informação
Motivo da alteração/interrupção 2: (0) evolução de doença (1) óbito (2) comorbidade
(3) complicação do tratamento oncológico (4) mudança de antineoplásico
(5) outros: _____ (99) sem informação

Apresentou toxicidade a quimioterapia 2: (0) não (1) sim
Toxicidade2: _____
Observações: _____

RADIOTERAPIA ADJUVANTE

Radioterapia: (0) não (1) sim
Local: (1) com cadeia linfática (2) sem cadeia linfática (3) não se aplica (99) sem informação
Data início: ____/____/____
Data término: ____/____/____
Dosagem: _____
Número de frações: _____
Realização da radioterapia: (0) completo (1) incompleto (2) alterado (999) sem informação
Motivo da alteração/interrupção : (0) evolução de doença (1) óbito (2) comorbidade
 (3) complicação do tratamento (4) mudança de fármaco
 (5) outros: _____ (999) sem informação
Instituição: (1) INCA (2) outros _____ (99) sem informação
Toxicidade: _____
Observações: _____

HORMÔNIOTERAPIA ADJUVANTE

Hormônioterapia: (0) não (1) sim
Tipo: (0) tamoxifeno (1) anastrozol (2) outros: _____ (999) sem informação
Data início: ____/____/____
Data término: ____/____/____
Realização da hormônioterapia: (0) completo (1) incompleto (2) alterado (999) sem informação
Motivo da alteração/interrupção: (0) evolução de doença (1) óbito (2) comorbidade
 (3) complicação do tratamento (4) mudança de fármaco
 (5) outros: _____ (999) sem
 informação
 179. **Observações:** _____

DOENÇA ATIVA

Recidiva: (0) não (1) sim 185b. **Data:** ____/____/____
Ca de mama contralateral: (0) não (1) sim 186b. **Data:** ____/____/____
Metástase: (0) não (1) sim 187b. **Data:** ____/____/____
Local: _____

COMPLICAÇÕES TARDIAS

Linfedema: (0) não (1) sim 182a. **Data:** ____/____/____
Síndrome de Compressão Medular: (0) não (1) sim 183b. **Data:** ____/____/____
Fratura Patológica: (0) não (1) sim 184c. **Data:** ____/____/____

EVOLUÇÕES

Data da última evolução em prontuário: ____/____/____
Óbito: (0) não (1) sim
Data óbito: ____/____/____
Motivo do óbito: (0) câncer avançado (1) causas externas (2) outras doenças não relacionadas ao câncer
 (999) sem informação