

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM  
EDUCAÇÃO FÍSICA

RELAÇÃO ENTRE FADIGA PERCEBIDA E FADIGABILIDADE  
DE DESEMPENHO MUSCULAR EM SOBREVIVENTES DE  
CÂNCER

Ritielli de Oliveira Valeriano

Brasília  
2019

# RELAÇÃO ENTRE FADIGA PERCEBIDA E FADIGABILIDADE DE DESEMPENHO MUSCULAR EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER

RITIELLI DE OLIVEIRA VALERIANO

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Educação Física.

**ORIENTADOR: MARTIM FRANCISCO BOTTARO MARQUES**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Vr Valeriano, Ritielli de Oliveira  
Relação entre fadiga percebida e fadigabilidade de  
desempenho muscular em sobreviventes de câncer / Ritielli de  
Oliveira Valeriano; orientador Martim Francisco Bottaro  
Marques. -- Brasília, 2019.  
57 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Educação Física) --  
Universidade de Brasília, 2019.

1. sobrevivente de câncer. 2. fadiga percebida. 3.  
fadigabilidade de desempenho muscular. 4. câncer. 5.  
dinamômetro isocinético. I. Bottaro Marques, Martim  
Francisco, orient. II. Título.

RITIELLI DE OLIVEIRA VALERIANO

RELAÇÃO ENTRE FADIGA PERCEBIDA E FADIGABILIDADE DE DESEMPENHO  
MUSCULAR EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Educação Física.

Brasília, 13 de agosto de 2019.

BANCA EXAMINADORA

---

**Martim Francisco Bottaro Marques - Presidente**  
Universidade de Brasília

---

**Carlos Alexandre Vieira**  
Universidade Federal de Goiás

---

**Rodrigo Souza Celes**  
Centro Universitário do Distrito Federal - UDF

---

**Lídia Mara Aguiar Bezerra de Melo**  
Universidade de Brasília

---

**Prof. Dr. Amilton Vieira**  
Universidade de Brasília

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me sustentado até aqui. Não foi um caminho fácil, mas eu sei que o Senhor sempre tem o melhor para mim.

Ao Rodrigo, meu esposo precioso, paciente e companheiro. Obrigada por cada palavra de incentivo durante todos esses anos. A sua serenidade, nessa jornada, como sempre, fez toda a diferença. Você é a minha melhor metade!

Aos meus amados filhos Luis Felipe, Pedro Augusto (*in memoriam*) e Gustavo, vocês são o motivo de tudo isso valer à pena. Hoje, o meu maior desejo era ver o meu trio completo. Mas eu creio, este dia logo chegará!

Aos meus pais, por aguardarem esse dia com expectativa.

A minha amiga e irmã Cyntia Malcher, por uma vida de cumplicidade... São mais de 35 anos juntas e você esteve sempre do meu lado, torcendo por mim e me apoiando. A sua presença faz falta aqui, hoje, mas eu estou torcendo para que você viva as melhores e maiores experiências aí, na França.

Aos meus colegas da pós-graduação, pela colaboração, convivência e aprendizado.

Aos voluntários do estudo, pela disponibilidade e troca de experiências.

À Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília, incluindo direção, coordenação da pós-graduação, professores e demais funcionários, agradeço pelo apoio, atenção e colaboração, ao longo desses anos.

À CAPES, pela bolsa de estudos concedida durante a pesquisa.

E por fim, agradeço de coração ao meu orientador, Prof. Martim Bottaro. Martim, obrigada por me estender a mão numa das fases mais delicadas desse processo. Eu estava pronta para desistir e você me acolheu. Finalizar esse ciclo tendo você como meu orientador foi uma grata surpresa. Quando eu te conheci em 1999, ainda na graduação (o professor que me ensinou o conceito de VO<sub>2</sub>), eu jamais imaginaria que os nossos caminhos voltariam a se cruzar, principalmente, nestas circunstâncias. Eu só tenho a agradecer, por sua orientação e atenção, em cada momento dessa jornada acadêmica. Eu descobri em você um homem bondoso e generoso.

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar a confiabilidade de duas diferentes velocidades de um teste isocinético de fadiga muscular (fadigabilidade de desempenho muscular) do quadríceps, em sobreviventes de câncer (**Estudo 1**); e avaliar a relação entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer (**Estudo 2**).

**Métodos:** 26 sobreviventes de câncer hematológico participaram do Estudo 1. Treze ( $30,9 \pm 8,8$  anos) realizaram um protocolo de fadiga muscular a  $90^\circ.s^{-1}$  e 13 ( $35,2 \pm 7,8$  anos) realizaram o protocolo a  $120^\circ.s^{-1}$ . Ambos os protocolos consistiam em uma série de 30 extensões máximas do joelho. As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. A confiabilidade foi avaliada com um Coeficiente de Correlação Intraclasse para pico de torque, trabalho total e índice de fadiga, para cada velocidade, separadamente. Os valores de mudança mínima detectável (MMD) no nível de confiança de 95%, tanto em valores absolutos ( $MMD_{95\%}$ ) como relativos ( $MMD_{95\%}[\%]$ ), foram calculados a partir do erro padrão de medição. Os limites de concordância entre as medidas foram estabelecidos utilizando-se os gráficos de Bland e Altman, para ambas as velocidades angulares. No Estudo 2 participaram 34 sobreviventes de câncer ( $40,3 \pm 10,8$ ), sendo 19 hematológicos e 15 de mama. Para avaliar a fadigabilidade de desempenho muscular, os voluntários realizaram uma série de 30 extensões isocinéticas máximas de joelho a  $120^\circ.s^{-1}$ . A fadiga percebida foi avaliada pelo Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20).

**Resultados:** No Estudo 1, alta confiabilidade foi identificada para pico de torque e trabalho total nas duas velocidades. No entanto, para o índice de fadiga, uma alta confiabilidade foi verificada apenas na velocidade de  $120^\circ.s^{-1}$ . No Estudo 2 não foram observadas correlações entre as subescalas fadiga geral, fadiga mental, atividade reduzida, motivação reduzida do IMF-20 e a fadigabilidade de desempenho muscular. Entretanto, foi observada uma correlação positiva significativa entre a subescala fadiga física do IMF-20 e a fadigabilidade de desempenho muscular.

**Conclusão: Estudo 1:** para sobreviventes de câncer, o dinamômetro isocinético fornece um método confiável para avaliar o índice de fadiga. Nossos achados suportam o uso de um protocolo de teste muscular isocinético de 30 repetições máximas a uma velocidade angular de  $120^\circ.s^{-1}$ . **Estudo 2:** observou-se uma correlação positiva entre a subescala fadiga física do IMF-20 e a fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer. Tais resultados justificam a necessidade de mais pesquisas para uma melhor compreensão dos mecanismos associados às influências da fadiga percebida na fadigabilidade de desempenho muscular. A compreensão desses potenciais mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de intervenções de treinamento físico destinadas a maximizar a resistência à fadiga desses indivíduos, para que isso se reflita, possivelmente, em uma redução da fadiga relacionada ao câncer.

**Palavras-chave:** sobrevivente de câncer, fadiga percebida, fadigabilidade de desempenho muscular, câncer, dinamômetro isocinético.

## ABSTRACT

**Purpose:** To determine the reliability of two different velocities of an isokinetic quadriceps muscle fatigue test (muscle performance fatigability) in cancer survivors (Study 1); and assess the relationship between perceived fatigue and muscle performance fatigability in cancer survivors (Study 2).

**Methods:** 26 hematologic cancer survivors participated in Study 1. Thirteen ( $30.9 \pm 8.8$  years) underwent a protocol of muscle fatigue at  $90^\circ.s^{-1}$  and 13 ( $35.2 \pm 7.8$  years) underwent the protocol at  $120^\circ.s^{-1}$ . Both protocols consisted of a series of 30 maximal knee extensions. Differences between groups were analyzed by the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Reliability was assessed with an Intraclass Correlation Coefficient for peak torque, total work and fatigue index for each speed separately. The minimum detectable change (MMD) values at the 95% confidence level in both absolute ( $MMD_{95\%}$ ) and relative ( $MMD_{95\%} [\%]$ ) values were calculated from the standard measurement error. The limits of agreement between the measurements were established using Bland and Altman plots for both angular velocities. In Study 2 participated 34 cancer survivors ( $40.3 \pm 10.8$ ), 19 hematological and 15 breast cancer. To assess muscle performance fatigability, the volunteers performed a series of 30 maximal isokinetic knee extensions at  $120^\circ.s^{-1}$ . Perceived fatigue was assessed by the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20).

**Results:** In Study 1, high reliability was identified for peak torque and total work at both speeds. However, for the fatigue index, a high reliability was verified only at the speed of  $120^\circ.s^{-1}$ . In Study 2 no correlations were observed between the subscales general fatigue, mental fatigue, reduced activity, reduced motivation of the MFI-20 and the fatigue of muscular performance. However, a significant positive correlation was observed between the MFI-20 physical fatigue subscale and muscle performance fatigue.

**Conclusion:** Study 1: For cancer survivors, the isokinetic dynamometer provides a reliable method for assessing fatigue index. Our findings support the use of a 30-repetition isokinetic muscle test protocol at an angular velocity of  $120^\circ.s^{-1}$ . Study 2: A positive correlation was observed between the physical fatigue subscale of the MFI-20 and the muscle performance fatigue in cancer survivors. These results justify the need for further research to better understand the mechanisms associated with the influences of perceived fatigue on muscle performance fatigue. Understanding these potential mechanisms is fundamental for the development of physical training interventions aimed at maximizing fatigue resistance of these individuals, possibly reflecting a reduction in cancer related fatigue.

**Keywords:** cancer survivor, perceived fatigue, muscle performance fatigability, cancer, isokinetic dynamometer.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>8</b>
3.1.	Câncer.....	8
3.1.1.	Conceito, epidemiologia e etiologia.....	8
3.1.2.	Tratamento, efeitos colaterais e complicações tardias ao tratamento oncológico .....	9
3.2.	Fadiga Relacionada ao Câncer.....	10
3.3.	Métodos de avaliação da fadiga .....	14
3.4.	Relação entre os fatores atribuídos à fadiga .....	16
<b>4.</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
4.1.	Amostra .....	20
4.2.	Delineamento Experimental.....	21
4.3.	Fadigabilidade do Desempenho Muscular .....	22
4.4.	Fadiga Percebida.....	23
4.5.	Nível de atividade física.....	23
4.6.	Dados antropométricos.....	24
4.7.	Perfil sociodemográfico .....	24
4.8.	Tratamento estatístico .....	24
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
5.1.	Estudo 1 .....	26
5.2.	Estudo 2 .....	29
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
6.1.	Estudo 1 .....	32
6.2.	Estudo 2 .....	355
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>
	ANEXO 1 .....	50
	ANEXO 2 .....	52
	ANEXO 3 .....	54
	APÊNDICE A .....	56
	APÊNDICE B .....	57

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxonomia proposta por Enoka e Duchateau (2016) sobre os principais fatores que contribuem para os dois domínios da fadiga: fadiga percebida e fadigabilidade.....	17
Figura 2 - Fluxograma de participantes inscritos no estudo, para a realização do estudo de confiabilidade (Estudo 1).....	21
Figura 3 - Fluxograma de participantes inscritos no estudo, para a realização do estudo de correlação (Estudo 2).....	22
Figura 4 - Dinamômetro Isocinético Biodex System IV.....	23
Figura 5 - Gráficos de Bland-Altman ilustrando as diferenças entre as avaliações de teste e reteste (linhas sólidas) e os intervalos de confiança de 95% (linha tracejada) do teste de resistência muscular isocinética de 30 repetições máximas realizado para PT, TT e IF. Gráficos A, C, E e G ilustram diferenças de médias e intervalos de confiança de 95% durante a extensão isocinética do joelho realizada a 90°.s-1. Os gráficos B, D, F e H ilustram diferenças e intervalos de confiança de 95% durante a extensão isocinética do joelho realizada a 120°.s-1.....	28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre as características dos participantes.....	26
Tabela 2 - Comparação entre as variáveis do teste e reteste de fadiga muscular em diferentes velocidades.....	27
Tabela 3 - Confiabilidade teste-reteste.....	27
Tabela 4 - Características demográficas e clínicas dos participantes do Estudo 2.....	31
Tabela 5 - Características de força e fadiga muscular e fadiga percebida.....	31
Tabela 6 - Mediana e percentis 25 e 75 do índice de fadiga dos extensores do joelho.....	32
Tabela 7 - Correlações entre fadigabilidade de desempenho muscular e fadiga percebida.....	32
Tabela 8 - Resultados da regressão linear simples entre o índice de fadiga e a subescala fadiga física do IMF-20.....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
CICQ	Comprometimento Cognitivo Induzido pela Quimioterapia
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CMV	Contração Máxima Voluntária
FRC	Fadiga Relacionada ao Câncer
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IL-6	Interleucina 6
IMF-20	Inventário Multidimensional de Fadiga
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PT	Pico de Torque
PCR	Proteína C-Reativa
SF-36	Short Form-36
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa

## 1. INTRODUÇÃO

O termo câncer é utilizado para descrever mais de 100 doenças diferentes, que afetam órgãos ou sistemas, sendo cada forma única, em termos de desenvolvimento, possíveis causas e comportamento (SPEECHLEY; ROSENFELD, 2000). Trata-se de um fenômeno progressivo, complexo e multiprocessual, com alteração da fisiologia e fenótipo celular (WEINBERG, 2007). No Brasil, para o biênio 2018-2019, foram estimados para cada ano, aproximadamente, 600 mil novos casos da doença (INCA, 2017). Dentre as modalidades terapêuticas estão a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia, associadas ou não entre si, dependendo do tipo e estágio da doença (PAPAC, 2001; GIACOMINI; MENEZES, 2012).

Entretanto, de modo concomitante a essas modalidades de tratamento, observa-se o impacto de seus efeitos a curto e a longo prazo na vida dos sobreviventes de câncer. Por ocasião da terapia são comuns sintomas como dor, náusea, vômitos, insônia, alopecia, fraqueza. Complicações tardias após o seu término também podem ocorrer como, segundas neoplasias, cardiopatia, neurotoxicidade, prejuízos na função cognitiva e emocional e comprometimento da força muscular (HOVI et al., 1993; GIDDIND et al., 1999; SWERDLOW et al., 2000; TARLACI, 2008; MANN; KRONE, 2010; SEIXAS; KESSLER; FRISON, 2010; ANDRADE et al. 2013). É importante destacar que sobreviventes de câncer, frequentemente, reportam fadiga durante o tratamento da doença, tornando-se muitas vezes um efeito tardio e persistente após o tratamento (HANN et al., 1997). Essa fadiga percebida é denominada Fadiga relacionada ao Câncer (FRC) e pode acarretar prejuízos em sua qualidade de vida e impactar negativamente a realização de suas funções diárias (DIAZ et al., 2008; WANG; WOODRUFF, 2015; KLUTHCOVSKY; URBANETZ, 2015; MCCABE et al., 2015).

De acordo com a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, a FRC caracteriza-se por uma sensação subjetiva, persistente e angustiante de cansaço físico, emocional e cognitivo, desproporcional à atividade recente, estando relacionada à doença ou ao seu tratamento e que interfere na capacidade funcional do indivíduo (BOWER et al., 2014; BERGER et al., 2015). Trata-se de um sintoma não amenizado com o repouso, capaz de promover um efeito depressor nos aspectos

físico, emocional e mental (BENNETT et al., 2004). Sua prevalência varia, amplamente, com índices que ultrapassam 75% (MORROW et al., 2002; BOWER et al., 2014).

A fisiopatologia da FRC não está completamente elucidada, provavelmente, por se tratar de um construto multidimensional e multifatorial, causado por uma cascata de eventos, resultando na desregulação de diversos processos biológicos e fisiológicos. Sendo assim, tal sintoma está relacionado a fatores bioquímicos, psicológicos e comportamentais como, aumento na concentração de interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C-reativa (PCR), desregulação nos níveis de serotonina cerebral ou de seus receptores, depressão, ansiedade, estresse e dor, anemia, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e dos níveis de cortisol, diminuição da oferta de substrato e oxigênio e acúmulo de metabólitos como o H<sup>+</sup> e estresse metabólico (GROOPMAN; ITRI, 1999; BOWER et al., 2005; DANIËLS et al., 2013; BERGER, 2015; WEBER; O'BRIEN, 2017).

Em um detalhado estudo realizado por Enoka e Duchateau (2016), foi proposta a separação da fadiga em duas vertentes (fadiga percebida e fadigabilidade de desempenho muscular), o que pode promover uma maior possibilidade de avaliação desse sintoma. Dentre as avaliações da fadiga estão as subjetivas e as objetivas. As avaliações subjetivas são aquelas se apropriam do auto relato dos indivíduos avaliados (percepção), e para isso são utilizados questionários e escalas (SMETS et al., 1995; MENDOZA et al., 1999; DITTNER, WESSELY e BROWN 2004). Por sua vez, as avaliações objetivas compreendem testes laboratoriais (FINSTERER, 2012; BOWER et al., 2014), eletromiografia (BRUERA et al., 1988; KISIEL-SAJEWICZ et al., 2013), avaliação isométrica (MONGA et al., 1997) e a avaliação isocinética (WILCOCK et al., 2008).

Desde a década de 90, pesquisadores têm buscado verificar as correlações entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho muscular, em variadas populações, como pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC (BREUKINK et al., 1998), doença de Parkinson (LOU et al., 2003), idosos (SILVA et al., 2011), artrite reumatoide (BIANCHI et al., 2014) e esclerose múltipla (WOLKORTE; HEERSEMA; ZIJDEWIND, 2015). Além disso, Alt et al. (2011) investigaram a relação entre a fadigabilidade de desempenho muscular e a FRC em homens idosos com câncer de próstata, antes e após o tratamento radioterápico. Os indivíduos realizaram

um teste isométrico submáximo intermitente a 40% da contração voluntária máxima dos músculos dorsiflexores do tornozelo, até a falha, numa bicicleta ergométrica horizontal. Os autores verificaram uma correlação negativa moderada ( $-0,55$ ,  $P=0,05$ ) entre a resistência muscular e a fadiga percebida, após a radioterapia. Porém, nesse estudo, a amostra consistiu de indivíduos do sexo masculino, submetidos apenas à radioterapia, com idade superior a 60 anos e que foram avaliados com um protocolo isométrico e submáximo.

É importante ressaltar que, para avaliar a fadigabilidade de desempenho muscular é necessária a utilização de instrumentos e protocolos confiáveis, aplicáveis e aceitáveis, a fim de que o avaliador tenha confiança em seus resultados. Dentre as vantagens de utilização da dinamometria isocinética estão a resistência variável igual à força aplicada, além da velocidade de movimento constante, o que proporciona acurácia na avaliação do desempenho muscular em diferentes velocidades de movimento. A literatura descreve uma grande variedade de protocolos para avaliação dessa variável, em diferentes populações (i. e. adultos saudáveis, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, sobreviventes de câncer). Tais protocolos utilizaram diferentes tipos de ação muscular, velocidade angular, número de séries, número de repetições e intervalo de recuperação entre as séries (MICHAUT et al., 2003; MOLINARI et al., 2006; DIPLA et al., 2009; ASTORINO et al., 2010; RAWSON, 2010; CARREGARO et al., 2011; BROUNER; RAMDHARRY; SWANN, 2014; RIBEIRO et al., 2015).

Na população de sobreviventes de câncer, apenas um estudo examinou a confiabilidade de um protocolo de fadigabilidade de desempenho muscular (WILCOCK et al., 2008). Uma amostra composta por 13 idosos com câncer torácico e 26 controles aparentemente saudáveis, pareados por idade, sexo e nível de atividade física, realizou um protocolo isocinético que consistiu de 25 repetições a  $180^{\circ}.s^{-1}$ , de flexão e extensão de joelho, cujo resultado não produziu medidas confiáveis para a fadiga muscular. Sendo assim, observa-se que ainda persiste uma lacuna quanto à velocidade angular mais confiável para avaliar a fadigabilidade de desempenho muscular de sobreviventes de câncer. Trata-se de uma área para a qual ainda não há padronização disponível, especialmente, para aqueles com menos de 60 anos.

Nesse sentido, considerando a alta prevalência da FRC, bem como o seu caráter multidimensional, mais estudos são necessários para investigar sua relação

com a fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer. O resultado destas investigações pode ser útil na busca pelo desenvolvimento de métodos que possam estimar os possíveis parâmetros que caracterizem essa relação e assim poder implementar intervenções não farmacológicas que minimizem essa manifestação clínica. Sendo assim esta investigação será composta por dois estudos sequenciais, com dois objetivos distintos: Estudo 1: avaliar a confiabilidade e a aplicabilidade de dois protocolos isocinéticos com duas diferentes velocidades na avaliação da fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer. Estudo 2: avaliar a relação entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a relação entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer;

### **2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO**

Determinar a confiabilidade e a mudança mínima detectável (MMD) de um teste de fadiga muscular do quadríceps, realizados a  $90^{\circ}.\text{s}^{-1}$  e  $120^{\circ}.\text{s}^{-1}$  em relação ao pico de torque, trabalho total e índice de fadiga em sobreviventes de câncer.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1. Câncer**

##### **3.1.1. Conceito, epidemiologia e etiologia**

O termo câncer é utilizado para descrever mais de 100 doenças diferentes, que afetam órgãos ou sistemas, sendo cada forma única, em termos de desenvolvimento, causas e comportamento (SPEECHLEY; ROSENFELD, 2000). Quando a doença invade outras estruturas orgânicas, além do sítio primário, denomina-se metástase (INCA, 2011). Trata-se de um fenômeno progressivo, complexo e multiprocessual, com alteração da fisiologia e fenótipo celular (WEINBERG, 2007). Observa-se que, nas últimas décadas, essa doença se tornou um evidente problema de saúde pública mundial. Para 2030, 21,4 milhões de novos casos são estimados, dos quais 13,2 milhões resultarão em morte em todo o mundo, incidindo, sobretudo em países de baixa e média renda (INCA, 2015). No Brasil, as estimativas apontaram para o biênio 2018-2019, a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos da doença, para cada ano (INCA, 2017).

O câncer é considerado uma doença genética em razão da expressão de genes se apresentar de forma descontrolada (VOGELSTEIN; KINZLER 2004). Porém, existem ainda os casos considerados familiares, cujas características de alto risco incluem mais de dois membros da família com cânceres semelhantes ao longo de duas ou mais gerações, surgimento da doença em idade precoce e mais de um tumor sincrônico ou metacrônico (WINSHIP; DUDDING, 2008). Além disso, fatores como sexo, idade, genótipo, estilo de vida e exposição a agentes, químicos, físicos e biológicos, potencialmente, carcinogênicos estão relacionados a sua incidência (IODICE et al., 2008; HOFF, 2013; MIRZAEI et al., 2017).

Dentre os agentes químicos relacionados à incidência do câncer, o tabagismo apresenta-se como umas das principais causas evitáveis da doença, como o câncer de pâncreas por exemplo (IODICE et al., 2008). O consumo de álcool é também, positivamente, associado ao risco de câncer em diversos locais, como orofaringe, laringe, esôfago, fígado, cólon, reto, mama e câncer de pele do tipo não melanoma (CONNOR, 2017; YEN et al., 2017). Por sua vez, a exposição a agentes físicos, como

a radiação ultravioleta tem uma importante influência na fisiopatologia do câncer (LIN et al., 2012; D'ORAZIO et al., 2013), além da exposição a radiações ionizantes, como o raio-x e tomografia (LINET et al., 2012). Por fim, agentes biológicos como vírus, bactérias e parasitas também estão envolvidos com a incidência de certos cânceres, como linfoma, câncer de boca, gástrico e esofágico (KHAN; NORTON; SLAVIN, 1993; SILVERBERG et al., 2015; MIRZAEI et al., 2017).

### ***3.1.2. Tratamento, efeitos colaterais e complicações tardias ao tratamento oncológico***

O campo da terapia oncológica é altamente dinâmico e avanços significativos continuam sendo feitos no desenvolvimento de novas estratégias de tratamento. Assim, a despeito do tipo de câncer, os tratamentos indicados podem incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia, combinadas ou não (PAPAC, 2001; SCHWAB et al., 2014). Diferentes classes de quimioterápicos têm ação específica sobre determinadas fases do ciclo celular, interferindo no seu processo de crescimento e divisão. Em razão disso, a quimioterapia pode ser realizada semanal, quinzenal ou mensalmente, seja por via oral, endovenosa, arterial, intrapleural, intramuscular, entre outras (PAPAC, 2001; KURTZBERG et al., 2011; TADA et al., 2015). A hormonioterapia é um tratamento sistêmico bastante eficaz em determinados tipos de câncer, como o de mama, por exemplo. No entanto, é eficaz apenas naquelas pacientes com tumores que expressam os receptores hormonais de estrógeno e/ou progesterona (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al., 1998). Por sua vez, a radioterapia é um tratamento loco regional, cujo objetivo é, dependendo do caso, eliminar células malignas residuais, reduzir o tamanho do tumor, facilitando a intervenção cirúrgica (KONG et al., 2014; KUNKLER; WARD; LANGDON, 2015). Além desses, a imunoterapia vem sendo utilizada no tratamento da doença, ao estimular o sistema imunológico por meio de substâncias que promovam uma modificação da resposta biológica (PINTER; JAIN, 2017).

Entretanto, embora crescente o desenvolvimento de novos protocolos para o tratamento oncológico, os efeitos colaterais acarretados pela terapia ainda são prevalentes. A despeito do tipo diagnosticado, é comum o predomínio de sintomas

como dor, náusea, vômitos, fadiga (SEIXAS; KESSLER; FRISON, 2010), insônia, fraqueza, dor e prejuízos na função cognitiva e emocional (HERMELINK et al., 2010; ANDRADE et al. 2013). Quando administrados em doses elevadas, determinados agentes quimioterápicos são responsáveis por acarretar sintomas como tosse, dispneia e declínio da função pulmonar, como no caso da bleomicina (HIRSCH et al., 1996), e grave cardiotoxicidade, induzida pela adriamicina (LEFRAK et al., 1973). Por sua vez, a vincristina é capaz de induzir a neurotoxicidade, cujos sinais e sintomas sensório-motores ocorrem com mais frequência, ocorrendo neuropatia grave em alguns casos (GIDDIND, 1999; TARLACI, 2008). Ademais, o comprometimento cognitivo induzido pela quimioterapia (CCIQ), representa um evento relativamente comum que, na maioria dos casos, permanece subdiagnosticado, cujos mecanismos patogênicos e a natureza clínica geral permanecem, vagamente, definidos, o que contribui para que os sobreviventes tenham uma qualidade de vida prejudicada. Tal fenômeno é denominado de "*chemobrain*" ou "*chemofog*" e a necessidade de intervenções e cuidados multidisciplinares para seu diagnóstico e gerenciamento é demasiado importante (ARGYRIOU et. al, 2011).

Outro aspecto negativamente afetado pela terapia é o nível de atividade física, fato mais observado em mulheres do que em homens (FOBAIR et al., 1986). A sarcopenia, a redução da força muscular e do desempenho físico, também são problemas relevantes em indivíduos com câncer (RAYAR et al., 2013), e contribuem, consideravelmente, para uma sensação de fadiga e fraqueza (AL-MAJID; MCCARTHY, 2001). Os resultados do estudo de Monga et al. (1997) relatam um declínio transitório na eficiência neuromuscular de pacientes com câncer de próstata, após a radioterapia. Os autores atribuem este fenômeno a uma liberação aumentada de citocinas, como consequência da necrose tecidual que acontece com a radiação. Por fim, observa-se que, de todos os sintomas acarretados pela terapia oncológica, a fadiga representa um dos grandes desafios do câncer, sendo considerada um dos sintomas mais angustiantes para os sobreviventes (BOWER et al., 2005).

### **3.2. *Fadiga Relacionada ao Câncer***

Em indivíduos com câncer, a fadiga é o sintoma mais frequente ocorrido durante ou após o tratamento oncológico, e também o efeito tardio a longo prazo que

mais prevalece nos sobreviventes. Pode ser causada pela própria doença, pela terapia, ou por ambas. Essa fadiga percebida, denominada Fadiga Relacionada ao Câncer (FRC), caracteriza-se, por uma sensação subjetiva, persistente e angustiante de cansaço físico, emocional e cognitivo, que é desproporcional à atividade recente e que pode estar relacionada à doença ou ao seu tratamento, interferindo na capacidade funcional do indivíduo (BERGER, 2015). A FRC não é amenizada com o repouso e os potenciais mecanismos causadores desse fenômeno podem se manifestar de maneiras distintas entre os sobreviventes. Sua prevalência varia, amplamente, com índices que ultrapassam 75%, (MORROW et al., 2002; BOWER et al., 2014), chegando a 93% em pacientes irradiados no tórax (SMETS et al., 1993).

Sendo assim, por se tratar de uma experiência subjetiva, a definição dos sintomas difere, tanto para pacientes quanto para profissionais de saúde. Segundo o critério utilizado pela Classificação Internacional de Doenças - 10ª Revisão (CID-10), a definição de FRC requer a presença de fadiga significativa, energia diminuída, necessidade progressiva de descanso, desproporcional a qualquer nível de atividade, que esteja presente todos os dias ou quase todos os dias, durante duas semanas, no último mês (CELLA et al., 2001). Apesar de ser um fenômeno altamente prevalente entre os sobreviventes, a fisiopatologia da FRC não foi completamente elucidada, provavelmente, por se tratar de um construto multidimensional e multifatorial, causado por uma cascata de eventos, resultando na desregulação de diversos processos biológicos e fisiológicos. Além disso, os possíveis fatores envolvidos com sua fisiopatologia podem sobrepor-se e contribuir para o seu agravamento. Nesse contexto, observa-se que diversos estudos buscaram relacionar a FRC a fatores bioquímicos, psicológicos e comportamentais (GROOPMAN; ITRI, 1999; CURT et al., 2000; BOWER et al., 2005; ALT et al., 2011).

De acordo com resultados de uma revisão realizada por Saligan et al. (2015), fatores como resposta imune, inflamação, funções metabólicas, neuroendócrinas, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e genética estão associados à FRC. Nesse mesmo estudo, os autores observaram a relação entre a fadiga e o aumento da concentração de IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR, demonstrando um quadro inflamatório crônico nos indivíduos com câncer. Berger et al. (2015), aponta a quimioterapia como um fator que poderia elevar os níveis de TNF- $\alpha$ , capaz de promover alterações nos níveis diários de cortisol e distúrbios do ritmo circadiano. Isso resultaria em distúrbios do sono e fadiga,

aumento da liberação de serotonina, ativação de nervos vagais aferentes e diminuição do tônus muscular esquelético, gerando fraqueza generalizada e metabolismo muscular esquelético alterado. A citocina TNF- $\alpha$  modula a função do transportador da serotonina, aumentando a absorção desse neurotransmissor. Desse modo, uma desregulação nos níveis de serotonina cerebral ou, de seus receptores, também se associam à FRC (MÖSSNER et al., 1998). Além da relação da FRC com distúrbios do sono, Bower et al. (2000), relataram uma forte associação desse sintoma com depressão e dor, em mulheres tratadas para câncer de mama.

Fadiga e depressão também estão relacionadas a alterações do ritmo circadiano, em indivíduos em tratamento quimioterápico. O distúrbio do sono, normalmente sub-relatado pelos sobreviventes, pode resultar em cansaço diurno, sonolência e comprometimento da função cognitiva (DAHIYA; AHLUWALIA; WALIA, 2013). As inter-relações entre essas variáveis apoiam a especulação de que todas elas compartilham algum mecanismo potencial comum, que rege o seu desenvolvimento ou a sua expressão (ROSCOE et al., 2002). Além da depressão, a ansiedade é um outro sintoma psiquiátrico associado à fadiga (GEINITZ et al., 2001; DANIËLS et al., 2013). Segundo Weber e O'Brien (2017) há evidências de uma associação entre depressão, ansiedade, câncer e FRC. Estresse, depressão e ansiedade estão associados a mudanças em nível celular, envolvendo atividades e componentes do sistema imune. O estresse também foi apontado como um comportamento que afeta o sistema nervoso simpático e a liberação de citocinas, o que mais uma vez demonstra que a inflamação, parece desempenhar um papel na fisiopatologia da FRC, ressaltando que muitos dos mediadores inflamatórios envolvidos na FRC são os mesmos envolvidos na resposta ao estresse.

A anemia é outro sintoma associado à fadiga, cuja detecção muitas vezes acontece no diagnóstico da doença, sendo potencializada durante seu tratamento, especialmente com o uso de determinadas drogas, como a cisplatina, que desempenha um papel importante no tratamento de neoplasias pulmonares, ovarianas e de cabeça e pescoço (GROOPMAN; ITRI, 1999). No que se refere às funções metabólicas e endócrinas, Bower et al. (2005) relataram uma desregulação no eixo HPA em sobreviventes de câncer de mama com fadiga persistente. Ao serem comparadas com sobreviventes não fadigadas, aquelas com fadiga apresentaram um declínio do nível de cortisol significativamente mais discreto, sendo tal declínio ainda

menos evidente no período noturno. Resultados semelhantes foram demonstrados por Schmidt et al. (2016), onde apenas a dimensão física da fadiga percebida, em mulheres com câncer de mama submetidas à terapia oncológica, parece estar associada à desregulação do nível de cortisol, novamente, caracterizada por uma secreção diurna aumentada, sendo seu nível normal pela manhã, mas com um declínio atenuado à noite.

Por sua vez, a fadiga física resulta, frequentemente, de modificações funcionais e anatômicas decorrentes do tratamento oncológico, com conseqüentes alterações no fornecimento de oxigênio às células. Tais alterações geram modificações nos sistemas energéticos, cuja produção de energia passa a ocorrer por meio da glicólise anaeróbia. Com isso, seu produto final, o ácido láctico, acumula-se nas células e reduz o pH intracelular e intersticial, levando a um estresse metabólico adicional. Assim, a combinação de um aumento duradouro da frequência cardíaca e trabalho respiratório, produção de energia menos efetiva e acidose metabólica, pode levar a um cansaço, resistência muscular reduzida e incapacidade de realizar qualquer esforço físico intenso. Observa-se, inclusive, que o estresse metabólico nos sobreviventes com fadiga pode ser, substancialmente, aumentado durante atividades físicas de baixa intensidade (DIMEO, 2001).

Entretanto, muito embora diversos estudos apontem a fadiga com um grande obstáculo para a manutenção das atividades diárias normais e da qualidade de vida, segundo a percepção dos sobreviventes, tal sintoma é, raramente, avaliado e tratado na prática clínica (WANG; WOODRUFF, 2015). Sem um mecanismo fisiológico claro para a FRC, o uso de medicamentos para seu tratamento, além daqueles prescritos para tratar uma comorbidade específica, ainda é considerado experimental (BERGER et al., 2015). Em seu estudo, Curt et al. (2000), verificaram que, dos sobreviventes que buscaram ajuda profissional, o repouso foi uma das recomendações de tratamento mais comuns (37%). Por outro lado, 40% dos sobreviventes não receberam nenhuma recomendação e apenas 5% foram orientados a praticar exercício físico. As demais recomendações contemplaram dieta (11%), uso de vitaminas (7%), medicamentos (6%). Sobreviventes com queixa de fadiga severa, ansiedade, má concentração e irritabilidade relataram melhora na atenção, humor e nível de energia, após 15 dias de tratamento com o fármaco bupropiona, pertencente à classe dos antidepressivos (CULLUM et al., 2004).

Embora os dados sejam limitados para apoiar o uso de agentes farmacológicos, vários autores relataram a eficácia de intervenções não farmacológicas na redução da fadiga. Em 2017, Hilfiker et al. publicaram uma revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas, cujo objetivo foi avaliar os efeitos relativos de diferentes tipos de exercício físico e outras intervenções não farmacêuticas sobre a FRC, em indivíduos com câncer tanto durante, quanto após o tratamento. Dos 245 estudos incluídos nessa revisão, os autores concluíram que durante o tratamento oncológico, intervenções como relaxamento, massagem, terapia cognitivo-comportamental combinada com atividade física, treinamento aeróbio e resistido (sozinhos ou combinados), bem como o yoga, demonstraram tamanhos de efeito moderado a grande. E que após o tratamento, treinamento aeróbio e resistido combinados, terapia cognitivo-comportamental, terapia cognitivo-comportamental combinada com exercício físico e Tai-Chi, mostraram tamanhos de efeito moderado. Desse modo, tanto o sobrevivente quanto o profissional de saúde podem escolher, dentre uma variedade de intervenções, aquelas que mais agradam no enfrentamento da FRC, com base nas preferências e habilidades dos praticantes.

Nesse sentido, na busca por alternativas que minimizem os prejuízos acarretados pela FRC é importante destacar a necessidade de um trabalho multidisciplinar, onde sejam desenvolvidas iniciativas educacionais e de pesquisa, destinadas a ajudar os envolvidos nesse processo a entenderem melhor o início, a duração e a progressão da FRC nos sobreviventes de câncer, e assim, fornecerem abordagens terapêuticas e intervenções bem sucedidas.

### **3.3. *Métodos de avaliação da fadiga***

Em indivíduos com câncer, a avaliação quanto à presença de fadiga deve ocorrer, rotineiramente, desde o diagnóstico da doença e após o seu tratamento, pelo menos uma vez ao ano. Aqueles que apresentam fadiga moderada à grave devem ser submetidos a uma avaliação mais abrangente e cuidadosa (BOWER et al., 2014). Em uma revisão publicada em 2004, Dittner, Wessely e Brown descrevem uma variedade de escalas, classificadas como unidimensionais ou multidimensionais, para avaliação da fadiga. Segundo os autores, as escalas unidimensionais são projetadas para obter uma única pontuação que capture sintomas e comportamentos

heterogêneos. Por sua vez, as escalas multidimensionais fornecem uma avaliação tanto qualitativa quanto quantitativa da fadiga. Logo, a avaliação das diferentes dimensões desse sintoma parece importante, pois podem indicar diferentes fatores e consequências. Ambos os modelos, unidimensionais e/ou multidimensionais, foram utilizados para a avaliação da fadiga percebida, na população oncológica (MONGA et al., 1997; LOGE et al., 1999; DONOVAN et al., 2008; INAGAKI et al., 2008).

No presente estudo, para a avaliação da fadiga percebida, o instrumento utilizado foi o Inventário de Fadiga Multidimensional (IMF-20), amplamente utilizado na literatura, incluindo as mais diversas populações, como indivíduos com DPOC, diferentes formas de vasculite e indivíduos com lesão cerebral (BREUKINK et al., 1998; GRAYSON et al., 2013; ENGBERG et al., 2017; NORUP et al., 2017). O IMF-20 é dividido em cinco subescalas, que compreendem fadiga geral, fadiga física, fadiga mental, atividade reduzida e motivação reduzida. Sua subescala de fadiga geral serve como um índice global de gravidade do sintoma, não havendo ponto de corte definido pelo autor, no artigo original (SMETS et al., 1995). Em 2012, Baptista et al. avaliaram as propriedades psicométricas da versão brasileira do IMF-20, avaliadas em uma amostra de 200 sobreviventes de linfoma de Hodgkin. O questionário tem 20 perguntas, que levam em consideração a multidimensionalidade da fadiga. De acordo com os autores, esse instrumento mostrou propriedades psicométricas satisfatórias, sendo considerado válido para avaliar a FRC.

Porém, além das avaliações subjetivas da fadiga, as avaliações objetivas também são descritas em diversos estudos. Dentre estas estão os testes laboratoriais, como lactato sérico, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  (FINSTERER, 2012; BOWER, 2014; SHA, 2015), a eletromiografia (KISIEL-SAJEWICZ et al., 2013), a avaliação isométrica (MONGA et al., 1997), a avaliação isocinética (WILCOCK et al., 2008), entre outras. No presente estudo, a fadigabilidade de desempenho muscular será avaliada pela dinamometria isocinética, por ser considerada o padrão ouro nas avaliações da função muscular em sobreviventes de câncer (CHRISTENSEN, 2014). Entretanto, independente da população, verificou-se que existe na literatura uma grande variedade de protocolos, que utilizaram diferentes tipos de ação muscular, velocidade angular, número de séries, número de repetições e intervalo de recuperação entre as séries. As velocidades angulares variam de 30 a 180°.s<sup>-1</sup>, com protocolos de 1 a 10 séries, de 5 a 40 repetições e intervalos de recuperação de, no mínimo, 15 segundos

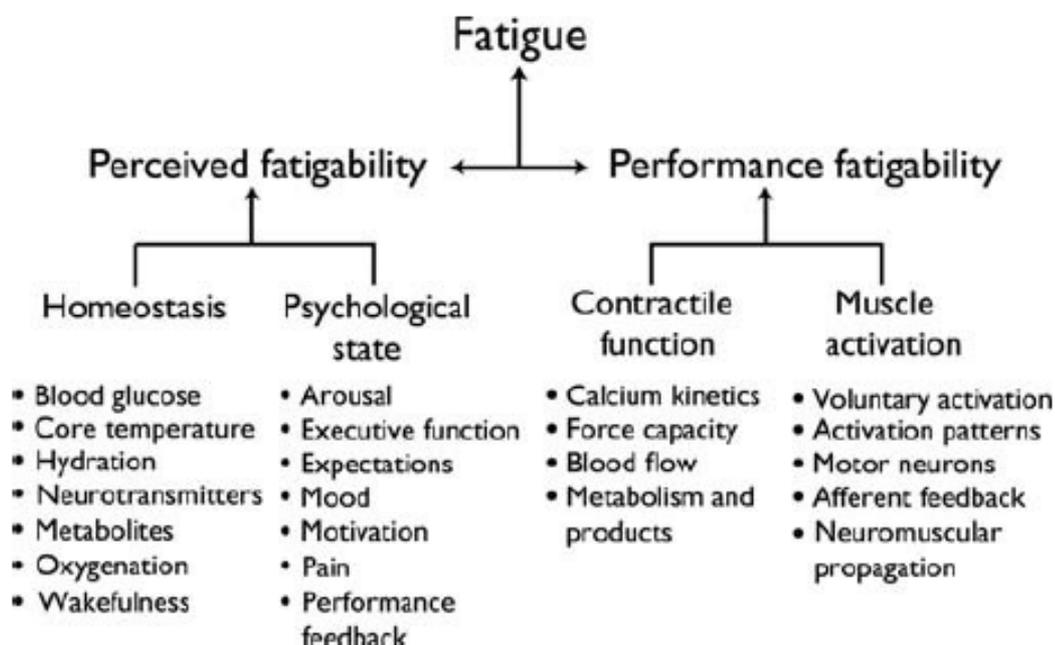
e máximo de dez minutos (MICHAUT et al., 2003; MOLINARI et al., 2006; DIPLA et al., 2009; ASTORINO et al., 2010; RAWSON, 2010; CARREGARO et al., 2011; BROUNER; RAMDHARRY; SWANN, 2014; RIBEIRO et al., 2015).

Ressalta-se que, em 2008, Wilcock et al., examinaram a confiabilidade de um protocolo para avaliar a força e a resistência muscular de quadríceps e isquiotibiais, de sobreviventes de câncer. Treze idosos com câncer torácico e 26 controles aparentemente saudáveis, pareados por idade, sexo e nível de atividade física realizaram 25 repetições de flexão e extensão de joelho no dinamômetro isocinético a 180°.s-1, em três momentos distintos. Os dados das segunda e terceira visitas de sobreviventes e controles saudáveis foram combinados e utilizados para avaliar a confiabilidade do protocolo, que produziu medidas confiáveis para torque máximo e trabalho realizado, mas não para fadiga muscular. Com isso, observa-se que ainda não há um protocolo para avaliação da fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer, especificamente para aqueles com menos de 60 anos.

#### **3.4. *Relação entre os fatores atribuídos à fadiga***

Enoka e Duchateau (2016) propuseram a separação da fadiga em duas vertentes (fadiga percebida e fadigabilidade de desempenho muscular), o que pode promover uma maior possibilidade de mensuração (Figura 1). Assim, a fadiga percebida compreende um desequilíbrio da homeostase e do estado psicológico do indivíduo, com alterações na motivação, percepção de dor e desempenho, termorregulação e no nível de neurotransmissores. Por outro lado, a fadigabilidade de desempenho muscular caracteriza-se por alterações na função contrátil, bem como na ativação muscular, a partir de disfunções metabólicas. E ainda pela redução da capacidade de produzir de força, de manter ativação voluntária e de neurônios motores, além de uma cinética de liberação de cálcio e fluxo sanguíneo ineficientes.

**Figura 1 – Taxonomia proposta por Enoka e Duchateau (2016) sobre os principais fatores que contribuem para os dois domínios da fadiga: fadiga percebida e fadigabilidade de desempenho muscular.**



Fonte: Enoka e Duchateau (2016).

No contexto das populações especiais, observa-se que estudos recentes apontaram a importância de combinar construções fisiológicas e psicológicas para explicar a percepção da fadiga (KLUGER; KRUPP; ENOKA, 2013). Nesse sentido, nas últimas décadas, vários autores pesquisaram sobre a relação entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho muscular, em diferentes populações (BREUKINK et al., 1998; LOU et al., 2003; SILVA et al., 2011; BIANCHI et al., 2014; WOLKORTE; HEERSEMA; ZIJDEWIND, 2015; ZIJDWIND; PRAK; WOLKORTE, 2016). Em seu estudo, Breukink et al. (1998) objetivaram determinar a relação entre fadiga percebida e função pulmonar, força muscular respiratória e periférica e capacidade de exercício em pacientes com DPOC. Os resultados desse estudo demonstraram que a subescala física do Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20) estava relacionada à função pulmonar, e à força muscular, avaliadas por espirometria e dinamometria manual, respectivamente. Assim, os autores concluíram que ao considerar que um paciente sofre de fadiga, a avaliação deve se concentrar, tanto na função pulmonar, como também na força muscular periférica, uma vez que o

treinamento da força muscular pode ser efetivo nessas circunstâncias, ainda que estudos adicionais sejam necessários para investigar tal hipótese.

Na doença de Parkinson, os decréscimos no desempenho motor do músculo extensor radial do carpo não se correlacionaram significativamente com a fadiga percebida, avaliada pelo IMF-20 (LOU et al., 2003). Por sua vez, Silva et al. (2011) apontaram relações multifatoriais no surgimento de fadiga em idosos, onde a fadiga muscular se associou à idade, índice de massa corporal, nível de atividade física, capacidade funcional e pico de torque (PT). No entanto, a fadiga percebida se associou ao número de comorbidades, estado depressivo, nível de atividade física, capacidade funcional, PT e saúde percebida. Em 2014, Bianchi et al. verificaram que a fadiga percebida de indivíduos com artrite reumatoide, se correlacionou com a capacidade funcional, ansiedade, depressão e com o domínio físico do questionário Short Form-36 (SF-36), que avalia a qualidade de vida. Finalmente, em 2015, Wolkorte, Heersema e Zijdewind (2015), utilizaram dois diferentes questionários para avaliar a fadiga percebida, que foi associada à depressão, à fadigabilidade muscular e, dependendo do questionário, ao sexo ou à contração máxima voluntária (CMV), que foi avaliada por um transdutor de força, ao executar a força máxima de abdução do dedo indicador.

Por sua vez, Alt et al. (2011) avaliaram a relação entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer. Treze homens idosos, com câncer de próstata realizaram um teste isométrico submáximo intermitente a 40% da contração voluntária máxima dos músculos dorsiflexores do tornozelo (6 segundos de contração e 2 segundos de relaxamento), até a falha, numa bicicleta ergométrica horizontal personalizada, antes e após o tratamento radioterápico. A fadiga percebida foi avaliada pela escala de fadiga de Piper. Os autores verificaram uma correlação negativa moderada ( $-0,55$ ,  $P=0,05$ ) entre a resistência muscular e a fadiga percebida, após a radioterapia. Porém, nesse estudo, a amostra consistiu apenas de homens, com mais de 60 anos e que foram avaliados com um protocolo isométrico e submáximo. As alterações neuromusculares decorrentes do envelhecimento, bem como a diminuição das fibras musculares tipo II em relação às fibras tipo I, podem ser responsáveis pela susceptibilidade dos idosos à fadiga muscular, em relação à indivíduos jovens (MCNEIL; RICE, 2007). Além disso, os voluntários foram submetidos apenas à radioterapia, que, por sua vez, apresenta

um perfil de toxicidade distinto da quimioterapia nos indivíduos tratados (NOLAN; DEANGELIS, 2015), e que pode acarretar consequências distintas nos sistemas nervoso central e periférico. O próprio histórico de câncer está associado à fadigabilidade de desempenho muscular e esse efeito é significativamente maior em idosos (GRESHAM et al., 2018).

Diante disso, considerando o crescente número de sobreviventes de câncer e a alta prevalência da FRC nesses indivíduos, futuros estudos ainda são necessários para investigar as possíveis associações entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho muscular, sobretudo naqueles com menos de 60 anos, submetidos a formas variadas de tratamento da doença. Ressalta-se que a utilização de instrumentos e protocolos de avaliação confiáveis são fundamentais para tais investigações, que são importantes no contexto clínico, pois, uma vez havendo relação entre tais medidas, a fadigabilidade de desempenho muscular pode ser usada como um indicador da fadiga percebida. Dessa forma, tratar os fatores modificáveis da primeira pode contribuir para minimizar os prejuízos da segunda e assim promover melhorias na qualidade de vida dessa população.

### **3. MÉTODOS**

#### **4.1. Amostra**

Para fins didáticos, esta tese será dividida nos próximos capítulos em dois estudos.

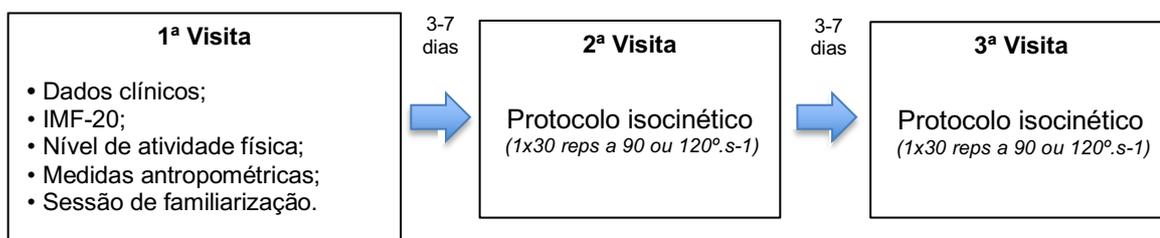
Estudo 1: participaram 26 sobreviventes de câncer hematológico, com idade entre 19 e 48 anos. Treze indivíduos realizaram o protocolo de teste para avaliar a fadiga muscular com a velocidade angular de  $90^{\circ} \cdot s^{-1}$  e 13 realizaram o protocolo na velocidade de  $120^{\circ} \cdot s^{-1}$ . Essa foi uma escolha de conveniência baseada na disponibilidade dos participantes do estudo. Para participar do estudo os indivíduos deveriam estar na faixa etária de 18-60 anos, ter concluído o tratamento curativo ou possuir a forma crônica da doença. Foram selecionados indivíduos que não apresentavam desordem cardiorrespiratória ou muscular esquelética.

Estudo 2: participaram 34 sobreviventes de câncer, sendo 19 sobreviventes de câncer hematológico e 15 sobreviventes de câncer mama com idade entre 20 e 59 anos, cujos critérios de inclusão foram os mesmos do estudo 1. O tamanho amostral para foi baseado em estudo anterior, no qual os autores buscaram avaliar a associação entre fadiga percebida, fadigabilidade muscular e escores de depressão em indivíduos com esclerose múltipla (WOLKORTE; HEERSEMA; ZIJDEWIND, 2015). O software G\*Power - versão 3.1 foi utilizado, sendo consideradas as seguintes especificações: erro tipo I ( $\alpha$ ) = 0,05; erro tipo II ( $1-\beta$ ) = 0,8; tamanho do efeito ( $f$ ) = 0,4; teste estatístico = correlacional. A amostra foi estimada em 34 sujeitos. Todos os participantes foram informados, previamente, sobre a justificativa, procedimentos, benefícios, possíveis riscos e desconfortos do estudo. Aqueles que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido participaram do estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília (CEP-UniCEUB) CAAE nº 94882218.8.0000.0023.

## 4.2. Delineamento Experimental

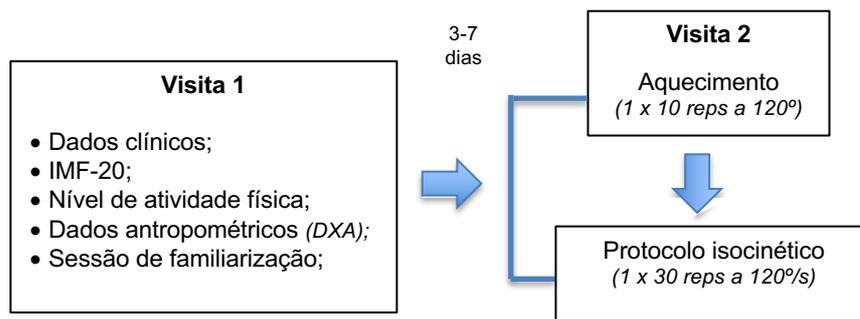
Para a realização do estudo 1 foram necessárias três visitas ao laboratório de pesquisa. Todos os testes foram realizados com a perna direita e a fase concêntrica dos músculos extensores do joelho foi avaliada. A avaliação foi conduzida e registrada pelo mesmo pesquisador. A primeira visita incluiu o preenchimento dos questionários sociodemográficos, IPAQ e IMF-20, avaliação das medidas antropométricas e uma sessão de familiarização para o teste de resistência isocinética do quadríceps. Os voluntários foram designados, de forma aleatória, a realizar o protocolo isocinético a 90 ou 120°. s-1. A sessão de familiarização consistiu em uma série de 10 repetições submáximas a 120°.s-1 (aquecimento), seguidas de oito extensões máximas de joelho (teste de fadiga muscular) a 90 ou 120°. s-1, com intervalo de um minuto entre as séries.

Na segunda e terceira visitas após o aquecimento, os sujeitos realizaram 30 extensões máximas de joelho a 90 ou 120°. s-1, para o teste de resistência muscular. O intervalo mínimo entre os dias de teste foi de 72 horas e máximo de sete dias. Os parâmetros isocinéticos pico de torque, trabalho total e índice de fadiga foram avaliados (Figura 2).



**Figura 2 - Fluxograma de participantes inscritos no estudo, para a realização do estudo de confiabilidade (Estudo 1).**

Para atender o objetivo do estudo 2, a velocidade angular de 120°.s-1 foi adotada, com base nos resultados do estudo 1. A metodologia de coleta de dados foi semelhante à adotada no estudo 1, no entanto foram necessárias apenas duas visitas ao laboratório conforme observa-se na Figura 3. Para fins de padronização o membro direito foi utilizado.



**Figura 3 - Fluxograma do estudo de correlação (Estudo 2).**

### **4.3. Fadigabilidade do Desempenho Muscular**

Foi avaliada pelo Dinamômetro Isocinético *Biodex System IV* (*Biodex Medical, Inc., Shirley NY, USA*) – Figura 4. A calibração do equipamento seguiu as especificações do fabricante. Durante os testes, os voluntários foram posicionados, confortavelmente, na cadeira do dinamômetro e fixados pelo cinto no tronco, pélvis e coxa, a fim de minimizar movimentos corpóreos extras. O epicôndilo lateral do fêmur foi usado como um marcador para alinhar o eixo de rotação do joelho e o do aparelho. O braço de alavanca do dinamômetro foi fixado três centímetros acima do maléolo lateral. O deslocamento total da articulação do joelho foi fixado entre 90° e 10° de flexão do joelho para todos os testes. Com o objetivo de padronizar os ajustes do equipamento para as medidas que ocorreram em diferentes dias de avaliação, os valores da altura da cadeira, posição da cadeira, regulagem do encosto, altura do dinamômetro e braço de resistência foram registrados e replicados. Durante o teste, os voluntários receberam encorajamento verbal para realizar o máximo esforço. A fadiga muscular foi avaliada utilizando o índice de fadiga (IF), determinado pela porcentagem do declínio no trabalho realizado durante o teste e foi calculado pelo software do dinamômetro isocinético.



**Figure 4 - Dinamômetro Isocinético Biodex System IV (Fonte: <https://m.biodex.com/physical-medicine/products/dynamometers/system-4-pro>)**

#### **4.4. Fadiga Percebida**

Foi avaliada pelo Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20). O questionário contém 20 itens, dispostos em cinco subescalas, relacionadas a diferentes dimensões da fadiga, sendo 1) Fadiga geral, 2) Fadiga física, 3) Atividade reduzida, 4) Motivação reduzida e 5) Fadiga Mental, cujas afirmações referem-se a aspectos da fadiga experimentados durante os dias anteriores. (Anexo 2). A pontuação é calculada para cada subescala, variando de quatro a 20 pontos e quanto maior o escore, maior grau de fadiga. A versão portuguesa foi validada por Baptista (2012). Se apenas uma pontuação como indicador de fadiga for necessária, recomenda-se utilizar a pontuação da subescala fadiga geral (SMETS et al., 1995).

#### **4.5. Nível de atividade física**

Foi mensurado pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), por meio de entrevista, cujo objetivo foi determinar o nível de atividade física dos indivíduos referente à semana anterior, com perguntas em relação à frequência e duração da realização de atividades físicas moderadas e vigorosas, além da caminhada. Os indivíduos foram classificados em muito ativo, ativo, irregularmente

ativo e sedentário. O referido instrumento foi validado no Brasil, por Matsudo (2001) - Anexo 1.

#### **4.6. Dados antropométricos**

Para a mensuração da massa corporal foi utilizada uma balança digital com capacidade de 200 kg e resolução de 50 g, da marca Ramuza, modelo ISR 10.000. A estatura foi mensurada por meio de um estadiômetro com precisão de 0,1 cm, da marca Sanny, modelo Professional Sanny (campo de medição de 40 cm a 210 cm). Os dados obtidos nessas medidas foram utilizados para calcular o Índice de Massa Corporal.

#### **4.7. Perfil sociodemográfico**

Os dados foram coletados por meio de questionário, com objetivo de caracterizar a amostra, com dados referentes ao gênero, idade, estado civil, grau de instrução, renda, tipo de ocupação, ascendência racial, religião, renda familiar, composição familiar (Apêndice A).

#### **4.8. Tratamento estatístico**

Para o Estudo 1, as estatísticas descritivas foram utilizadas para as características dos sujeitos, nível de atividade física, pico de torque, trabalho total e índice de fadiga, em cada visita. Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) e percentual, conforme apropriado. A normalidade dos dados foi testada através do teste de *Shapiro Wilk*. Para a comparação dos grupos, a fim de avaliar sua homogeneidade, utilizamos o teste de Mann Whitney para as variáveis quantitativas e o teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas. A confiabilidade teste-reteste foi avaliada com um Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) para pico de torque, trabalho total e índice de fadiga, para cada velocidade, separadamente. Os valores de mudança mínima detectável (MMD), no nível de confiança de 95%, ambos em termos absolutos (MMD<sub>95%</sub>) e relativos (MMD<sub>95%</sub> [%]), foram calculados a partir do erro padrão de medida. Os limites

de concordância entre medições foram estabelecidos usando uma representação Bland e Altman, para ambas as velocidades angulares. A proporção de pontuação em dois desvios-padrão da diferença média entre os valores teste-reteste foi adotada como um parâmetro de concordância.

Para o Estudo 2, as estatísticas descritivas foram utilizadas para as características dos sujeitos, nível de atividade física, pico de torque, trabalho total e índice de fadiga e subescalas do IMF-20. Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) e percentual, conforme apropriado. A normalidade dos dados foi testada através do teste de *Shapiro Wilk*. para avaliar a correlação entre as variáveis foram utilizados os coeficientes de correlação de *Spearman*. As correlações foram classificadas como sugeridas por Dancey e Reidy:  $r = 1.0$  indica associação perfeita;  $r = 0,7 - 0,9$ , associação forte;  $r = 0,4$  a  $0,6$ , associação moderada;  $r = 0,1-0,3$ , associação fraca; e  $r = 0$ , sem associação. A variável física que apresentou correlação significativa com fadiga percebida foi utilizada como variável independente e as subescalas do IMF-20 foram utilizadas como variáveis dependentes nas análises de regressão múltipla stepwise. Todas as equações de regressão foram geradas por análise de regressão múltipla por etapas. O nível de significância adotado foi  $p \leq 0,05$ . O tratamento estatístico foi realizado pelos softwares *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 21.0 - LEAD Technologies), e R versão 3.5 (*R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria*).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Estudo 1

Vintes e seis sobreviventes de câncer hematológico participaram do estudo 1, cujas características estão descritas na Tabela 1. Dentre os participantes, 11 foram diagnosticados com linfoma de Hodgkin (42,3%), 10 com linfoma não-Hodgkin (38,5%) e 5 com leucemia (19,2%). Treze sobreviventes realizaram o protocolo de resistência muscular a 90°.s-1 e 13 realizaram o protocolo a 120°.s-1. Dos 26 indivíduos, dois possuíam a forma crônica do câncer e os demais haviam concluído o tratamento, cuja média foi de 5,6 ± 6,6 anos. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos que realizaram os protocolos de teste de resistência muscular (90° e 120°.s-1), para as variáveis idade, estatura, massa corporal, índice de massa corporal e nível de atividade física ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 1 – Comparação entre as características dos participantes.**

	90°.s-1 (n = 13)	120°.s-1 (n = 13)	p valor
Masculino/Feminino	7/6	6/7	0,76
Idade (anos)	30,9 ± 8,8	35,2 ± 7,8	0,24
Estatura (m)	1,71 ± 0,09	1,69 ± 0,06	0,65
Massa corporal (kg)	73,7 ± 15,4	70,5 ± 13,8	0,57
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	25,1 ± 5,1	24,4 ± 3,5	0,92
Nível de atividade física, n (%)			
Mais baixo	4 (30,8%)	4 (30,8%)	1,00
Moderado	5 (38,5%)	4 (30,8%)	1,00
Mais alto	4 (30,8%)	5 (38,5%)	1,00

Na Tabela 2, os valores de pico de torque (absoluto e relativo), trabalho total e índice de fadiga foram descritos para cada visita (teste e reteste) nas duas velocidades angulares. A partir dos resultados do pico de torque absoluto, o pico relativo de torque foi normalizado pelo peso corporal do indivíduo visando minimizar os efeitos da heterogeneidade da amostra e a presença de voluntários de ambos os sexos no presente estudo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as duas velocidades angulares testadas para essas variáveis ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 2 - Comparação entre as variáveis do teste e reteste de fadiga muscular em diferentes velocidades.**

Variáveis	90°.s-1		120°.s-1	
	Teste	Reteste	Teste	Reteste
PT (Nm)	166,1 ± 44,8	162,1 ± 38,6	137,5 ± 51,0	135,7 ± 48,6
PTR (%)	227,9 ± 55,2	223,8 ± 51,8	193,0 ± 51,2	190,8 ± 49,1
TT (J)	3118,3 ± 934,1	3150,3 ± 848,6	2825,8 ± 1101,2	2781,3 ± 1016,7
IF (%)	57,0 ± 8,8	54,0 ± 6,7	51,5 ± 9,05	50,1 ± 9,3

**PT = Pico do torque absoluto; PTR (%) = Pico de torque relativo; TT = Trabalho total; IF = Índice de fadiga.  $p > 0,05$ , 90°.s-1 vs 120°.s-1.**

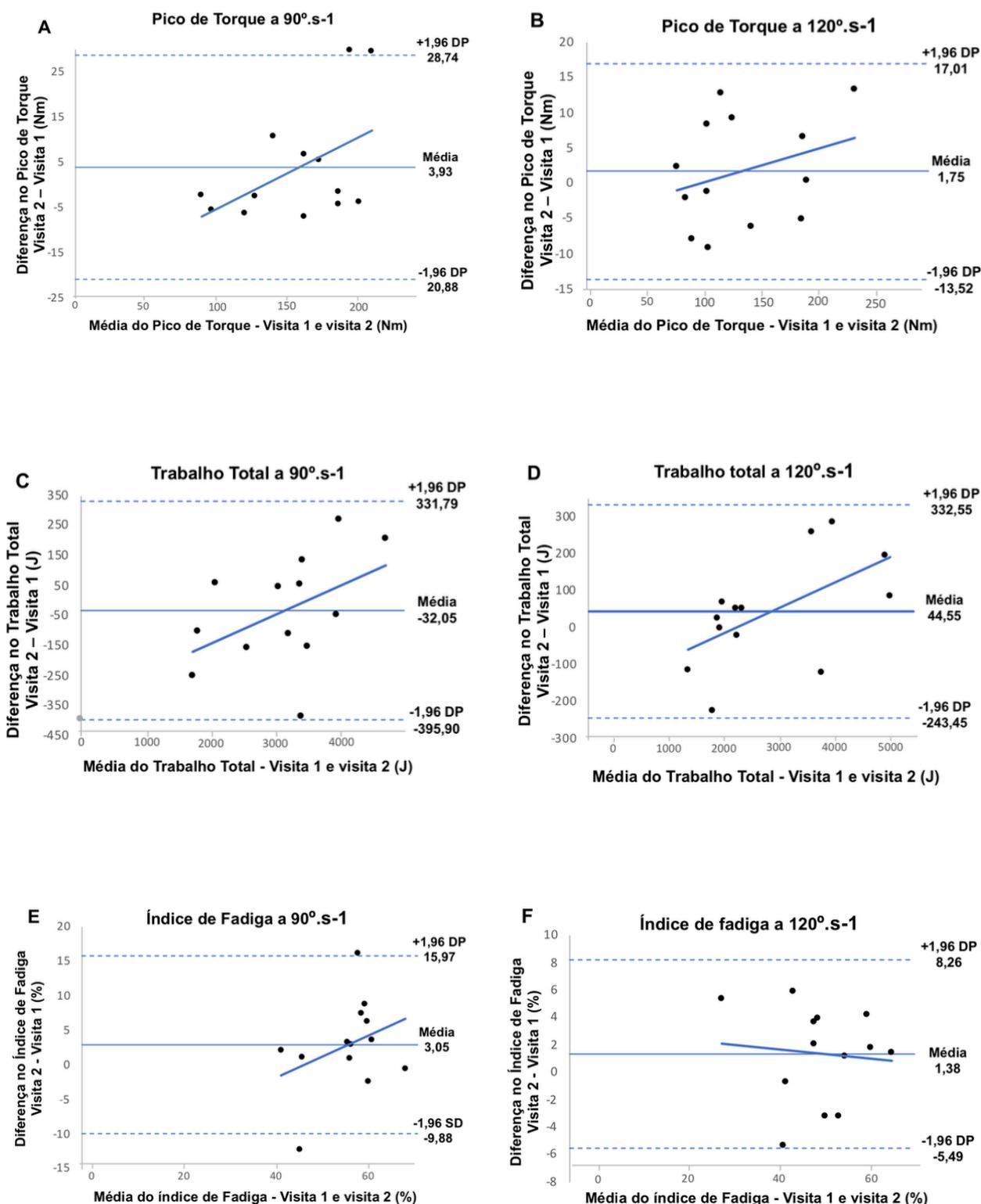
Na Tabela 3 estão descritos o CCI e o MMD para os dois protocolos de teste de resistência muscular. A 90°.s-1, foi encontrado um CCI acima de 0,90 para o pico de torque e trabalho total. Os valores de  $MMD_{95\%}$  (%) para o pico de torque a 90° e 120°.s-1 foram de 15,1% e 11,2%, respectivamente. Para o trabalho total, os valores de  $MMD_{95\%}$  (%) a 90°.s-1 e 120°.s-1 foram de 11,6% e 10,2%, respectivamente. A medida do índice de fadiga apresentou um  $MMD_{95\%}$  (%) de 23,2% a 90°.s-1, em comparação com 13,5% a 120°.s-1.

**Tabela 3 - Confiabilidade teste-reteste.**

Variáveis	90°.s-1				120°.s-1			
	CCI (95% CI)	$MMD_{95\%}$	$MMD_{95\%}$ (%)	p valor	CCI (95% CI)	$MMD_{95\%}$	$MMD_{95\%}$ (%)	p valor
PT	0,95 (0,86 - 0,98)	24,9 Nm	15,1	0,000	0,98 (0,96 - 0,99)	15,3 Nm	11,2	0,000
TT	0,97 (0,93 - 0,99)	363,8 J	11,6	0,000	0,99 (0,97 - 0,99)	288,0 J	10,2	0,000
IF (%)	0,61 (0,16 - 0,86)	12,90	23,2	0,006	0,92 (0,77 - 0,97)	6,90	13,5	0,000

**PT = Pico do torque absoluto; PTR (%) = Pico de torque relativo; TT = Trabalho total; IF = Índice de fadiga; CCI = coeficiente de correlação intraclass; MMD = mudança mínima detectável;  $MMD_{95\%}$  = valor absoluto de MMD no IC 95%;  $MMD_{95\%}$  (%) = valor relativo de MMD no IC 95%;**

O viés (média), desvio padrão (DP) do viés e limites de concordância pelo método Bland-Altman, para as variáveis pico de torque, trabalho total e índice de fadiga, entre o teste e o reteste estão representados na Figura 5. Uma melhor confiabilidade entre as visitas, expressa como porcentagem da diferença (viés ± erro aleatório) foi encontrada para o índice de fadiga a 120°.s-1 (3,0% ± 16,0%) quando comparado com 90°.s-1 (5,0% ± 25,0%).



**Figura 5 - Gráficos de Bland-Altman ilustrando as diferenças entre as avaliações de teste e reteste (linha sólida) e os intervalos de confiança de 95% (linhas tracejadas) do teste de resistência muscular isocinética de 30 repetições máximas realizado para PT, TT e IF. Gráficos A, C e E ilustram diferenças de médias e intervalos de confiança de 95% durante a extensão isocinética do joelho realizada a 90°.s-1. Os gráficos B, D e F ilustram diferenças e intervalos de confiança de 95% durante a extensão isocinética do joelho realizada a 120°.s-1.**

## 5.2. Estudo 2

No estudo 2 participaram 34 sobreviventes de câncer, cujas características demográficas e clínicas estão descritas na Tabela 4. Todos os voluntários realizaram o protocolo a 120°.s-1. Dos 34 indivíduos, um possuía a forma crônica da doença e os demais haviam concluído o tratamento há  $5,7 \pm 7,9$  anos.

**Tabela 4 – Características demográficas e clínicas dos participantes do Estudo 2.**

Variáveis	(n = 34)
Masculino/Feminino	7/27
Idade (anos)	$40,3 \pm 10,8$
Estatura (m)	$1,64 \pm 0,07$
Massa corporal (kg)	$72,8 \pm 15,3$
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	$26,7 \pm 5,1$
<b>Diagnóstico</b>	
Câncer hematológico	19 (55,9%)
Câncer de mama	15 (44,1%)
<b>Nível de atividade física (IPAQ), n (%)</b>	
Mais baixo	23 (67,6%)
Moderado	7 (20,6%)
Mais alto	4 (11,8%)

A tabela 5 apresenta os valores descritivos das variáveis de força e resistência muscular e fadiga percebida.

**Tabela 5 – Características de força e fadiga muscular e fadiga percebida.**

Variáveis	(n = 34)
PT	$136,1 \pm 34,1$
TT	$2288,8 (1929,1-2807,7)^a$
IF (%)	$51,8 \pm 7,4$
<b>IMF-20</b>	
Fadiga geral	13 (12–14,2) <sup>a</sup>
Fadiga física	12 (8–13) <sup>a</sup>
Fadiga mental	$11,3 \pm 3,7$
Atividade reduzida	$11,0 \pm 3,0$
Motivação reduzida	$8,2 \pm 3,2$

Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP), <sup>a</sup>mediana (intervalo interquartil) e percentual (%) conforme apropriado; PT = Pico do torque absoluto; TT = Trabalho total; IF = Índice de fadiga; IMF-20 = Inventário Multidimensional de Fadiga.

A mediana e os percentis 25 e 75 da variável índice de fadiga dos extensores de joelho encontram-se na tabela 6.

**Tabela 6 – Mediana e percentis 25 e 75 do índice de fadiga dos extensores do joelho.**

Índice de fadiga (%)	
(n = 34)	
Mediana	51,15
P25	47,27
P75	56,65

*P25 = Percentil 25; P75 = Percentil 75.*

Uma correlação moderada positiva foi encontrada entre o índice de fadiga e a subescala fadiga física do IMF-20 ( $r = 0,48$  e  $p \leq 0,04$ ), mas não para as demais subescalas (fadiga geral, fadiga mental, atividade reduzida e motivação reduzida). Não foram observadas correlações entre nenhuma das subescalas do IMF-20 e o trabalho total. Os dados estão representados na tabela 7.

**Tabela 7 – Correlações entre fadigabilidade de desempenho muscular e fadiga percebida.**

	FG	FF	FM	AR	MR
IF	$r = 0,11$	$r = 0,48^*$	$r = 0,15$	$r = 0,03$	$r = 0,13$
	$P = 0,52$	$P = 0,04$	$P = 0,37$	$P = 0,86$	$P = 0,45$
TT	$r = - 0,05$	$r = - 0,22$	$r = - 0,21$	$r = - 0,31$	$r = - 0,18$
	$P = 0,76$	$P = 0,20$	$P = 0,23$	$P = 0,06$	$P = 0,29$

*IF = Índice de Fadiga; TT = Trabalho Total; FG = Fadiga Geral; FF = Fadiga Física; FM = fadiga mental; AR = atividade reduzida; MR = motivação reduzida.*

Na análise de regressão múltipla, gênero, idade, tempo de término de tratamento da doença (anos), PT e TT não influenciaram a fadiga percebida. Considerando as cinco subescalas do IMF-20, apenas a subescala fadiga física do IMF-20 foi influenciada pela fadigabilidade de desempenho muscular, expressa pelo índice de fadiga. Os dados da análise de regressão múltipla estão descritos na Tabela 8.

**Tabela 8 – Resultados da regressão linear simples entre o índice de fadiga e a subescala fadiga física do IMF-20.**

<b>Resposta</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>P</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Fadiga Física (IMF-20)</b>	Índice de fadiga	0,213	0,003	22,60%
	Constante	0,110	0,975	-

**IMF-20 = Inventário Multidimensional de Fadiga.**

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. Estudo 1

O objetivo do estudo 1 desta tese foi determinar a confiabilidade e a mudança mínima detectável, de um teste de resistência à fadiga muscular, em duas diferentes velocidades angulares em sobreviventes de câncer. Dois grupos independentes realizaram o protocolo de teste a 90 ou a 120°.s-1. Essa foi uma escolha de conveniência baseada na disponibilidade dos participantes do estudo. O principal achado deste estudo foi que um teste de fadiga muscular, composto por uma série de 30 extensões máximas de joelho, pode ser realizado, de modo confiável, a uma velocidade angular de 120°.s-1, em sobreviventes de câncer. Embora o pico de torque e o trabalho total tenham apresentado alta confiabilidade em ambas as velocidades, o índice de fadiga obteve um CCI > 0,90 apenas a 120°.s-1. Ademais, nós verificamos menores valores de MMD<sub>95%</sub> (%) (13,5%) para o índice de fadiga na velocidade angular de 120°.s-1, quando comparada à 90°.s-1 (23,2%). Dessa forma, um alto CCI e uma baixa MMD<sub>95%</sub> (%) para a variável índice de fadiga suportam a confiabilidade dessa velocidade angular.

Por fim, as análises de Bland and Altman revelaram que a melhor confiabilidade entre o teste e reteste, expressa como porcentagem da diferença (viés ± erro aleatório), foi encontrada para o índice de fadiga a 120°.s-1 (3,0% ± 16,0%) quando comparado com 90°.s-1 (5,0% ± 25,0%). Adicionalmente, observamos em nosso estudo uma alta confiabilidade para a variável trabalho total, independente da velocidade angular testada (ICC = 0,97 à 90°.s-1 e ICC = 0,99 à 120°.s-1), ressaltando que estudos anteriores apontaram para a mesma direção (BURDETT; VAN SWEARINGEN, 1987; PINCIVERO; LEPHART; KARUNAKARA, 1997; MONTGOMERY; DOUGLASS; DEUSTER, 1989; WILCOCK et al., 2008; RIBEIRO et al., 2015).

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de verificar qual o protocolo de fadiga muscular mais confiável para indivíduos aparentemente saudáveis (BURDETT; VAN SWEARINGEN, 1987; PINCIVERO; LEPHART; KARUNAKARA, 1997; MONTGOMERY; DOUGLASS; DEUSTER, 1989) e para populações especiais (WILCOCK et al., 2008; RIBEIRO et al., 2015). No contexto das populações especiais, o estudo de Ribeiro et al. (2015) comparou a confiabilidade de um teste de resistência

isocinética do quadríceps realizado em duas diferentes velocidades angulares ( $90^{\circ} \cdot s^{-1}$  e  $180^{\circ} \cdot s^{-1}$ ), em idosos com DPOC severa. Pico de torque, trabalho total, inclinação do trabalho e índice de fadiga foram avaliados e os resultados das análises de CCI, MMD e gráficos de Bland-Altman apontaram uma alta confiabilidade teste-reteste para pico de torque e trabalho total muscular em ambas as velocidades. Entretanto, o índice de fadiga foi considerado confiável apenas a  $90^{\circ} \cdot s^{-1}$ . Além disso, até onde sabemos, apenas um estudo investigou a confiabilidade de um protocolo de resistência à fadiga muscular isocinética em sobreviventes de câncer (WILCOCK et al., 2008). Um grupo de 39 indivíduos, sendo 13 sobreviventes de câncer torácico e 26 voluntários pareados por idade, gênero e nível de atividade física, realizaram 25 repetições isocinéticas de flexão e extensão de joelho a  $180^{\circ} \cdot s^{-1}$  e o índice de fadiga apresentou um CCI  $<0,60$  para ambos os grupos musculares, não demonstrando uma alta reprodutibilidade teste-reteste. Portanto, os resultados desse estudo não corroboraram com os do presente estudo. Uma das razões para o protocolo na velocidade de  $180^{\circ} \cdot s^{-1}$  não ter apresentado uma alta confiabilidade no estudo de Wilcock et al. (2008) pode estar relacionada à avançada idade dos participantes (acima de 60 anos). As alterações neuromusculares decorrentes do envelhecimento, bem como a diminuição das fibras musculares tipo II em relação às fibras tipo I, podem ser responsáveis pela susceptibilidade dos idosos à fadiga muscular durante contrações dinâmicas de alta velocidade (MCNEIL; RICE, 2007).

Além disso, na dinamometria isocinética a máxima força muscular aplicada sobre uma faixa de movimento pode ser mensurada em condições dinâmicas, quando a velocidade angular constante é alcançada (BALZPOULOS; BRODIE, 1989). Porém, durante o exercício no dinamômetro isocinético, as fases de aceleração e desaceleração dos membros não encontram resistência oferecida pela máquina (BROWN et al., 1995), considerando que a velocidade é constante apenas na fase da região de carga (*load range*), momento em que a carga imposta se iguala à força muscular exercida. Brown et al, (1995) apontam uma relação inversa entre a região de carga e a velocidade durante o exercício concêntrico de extensão e flexão do joelho no dinamômetro isocinético, onde a região de carga diminui significativamente à medida que a velocidade aumenta. Partindo dessas observações, é provável que os indivíduos do estudo de Wilcock, et al. (2008) não tenham alcançado a fase da região de carga em razão de uma velocidade angular mais alta ter sido adotada em seu

protocolo de teste (BROWN et al., 1995; SCHWARTZ et al., 2010). Essa relação inversa entre velocidade isocinética e região de carga reportada por Brown et al. (1995) destacam a necessidade de considerar a seleção da velocidade angular na avaliação isocinética, sobretudo em populações especiais.

Outra possível explicação para uma maior confiabilidade na velocidade angular de  $120^{\circ} \cdot s^{-1}$  encontrada no presente estudo, pode estar relacionada a uma manifestação precoce de fadiga percebida nos sobreviventes de câncer ao realizar o protocolo mais lento ( $90^{\circ} \cdot s^{-1}$ ). A velocidade mais lenta e a maior produção de torque podem ter gerado uma modificação no desempenho muscular em resposta a essa fadiga precoce. Prejuízos na ativação de unidades motoras e comprometimentos na condução da junção neuromuscular podem indicar a prevalência de uma fadiga central nos sobreviventes de câncer (YAVUZSEN et al., 2009). Ademais, um maior recrutamento de unidades motoras, ocorrido em velocidades angulares mais lentas, pode promover uma depleção mais rápida de adenosina trifosfato - ATP (THORSTENSSON; GRIMBY; KARLSSON, 1976), com conseqüente surgimento de fadiga e maior queda na produção de torque. Sendo assim, comprometimentos em qualquer nível da cadeia de processos que ocorrem no sistema nervoso e no músculo e que precedem a contração muscular voluntária podem ter prejudicado o desempenho muscular de nossa amostra.

Nosso estudo parece ser o primeiro a fornecer valores de MMD e comparar a confiabilidade dos parâmetros da função muscular do quadríceps, nas velocidades angulares de  $90$  e  $120^{\circ} \cdot s^{-1}$ , objetivando avaliar a fadiga muscular de sobreviventes de câncer. O presente estudo também demonstrou que um protocolo de 30 repetições a  $120^{\circ} \cdot s^{-1}$  é o mais confiável e deve ser usado quando o objetivo for avaliar a fadiga de desempenho em sobreviventes de câncer. Por fim, reconhecer os protocolos de testes mais adequados e confiáveis para avaliar a fadiga nesses indivíduos é fundamental para que as abordagens no manejo dessa população sejam cada vez mais efetivas, uma vez que programas de intervenções com exercícios demonstram efeitos positivos na redução da FRC, tanto durante quanto após o tratamento antineoplásico (PUETZ; HERRING, 2012).

## **6.2. Estudo 2**

O objetivo do estudo 2 foi avaliar a relação entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer. Ressalta-se que um número substancial desses indivíduos experimenta a FRC, também descrita como fadiga percebida, mesmo anos após o término do tratamento (CELLA et al., 2001; KREISSL et al., 2016). Assim, torna-se relevante a utilização de instrumentos válidos e confiáveis para sua avaliação, observando o conceito multidimensional que esta possui. A avaliação das diferentes dimensões da fadiga parece importante, pois podem ter diferentes fatores e consequências. Nesse sentido, nós investigamos a relação entre as subescalas do IMF-20 (fadiga geral, fadiga física, fadiga mental, atividade reduzida e motivação reduzida) e o índice de fadiga muscular, denominado neste estudo como fadigabilidade de desempenho muscular.

Nossos resultados demonstraram uma correlação moderada positiva entre o índice de fadiga e a subescala fadiga física do IMF-20. Nenhuma outra subescala do IMF-20 demonstrou correlação significativa com esta variável. Portanto, com base na correlação encontrada, podemos sugerir que a fadigabilidade de desempenho muscular esteja associada à percepção da fadiga física. Sobreviventes de câncer percebem a FRC como sentimentos de fraqueza, falta de energia, cansaço, letargia geral, depressão, ansiedade, exaustão, incapacidade de manter o esforço, mobilidade prejudicada, motivação e concentração reduzida, incapacidade de continuar (MESSIAS, 1997; REAM; RICHARDSON, 1997; ANDREWS et al., 2004). Com base nisso, é possível que essas percepções possam gerar uma capacidade de resposta contrátil muscular reduzida. Nossos resultados estão de acordo com aqueles apresentados por Wolkorte, Heersema e Zijdewind (2015), onde apenas a subescala fadiga física foi associada à fadigabilidade de desempenho muscular de indivíduos com esclerose múltipla. Além disso, com base no resultado que encontramos, o IMF-20 parece ter demonstrado um bom nível de especificidade na avaliação da fadiga percebida.

Diversos sintomas relacionados à FRC são mediados por mecanismos biológicos comuns, semelhantes entre a doença e seu tratamento e inclui mecanismos centrais e periféricos (MORROW et al., 2002; CLEELAND et al., 2003). A fadiga periférica se origina nos músculos e tecidos relacionados e pode ser resultado da desregulação do ATP, enquanto a fadiga central se desenvolve no sistema nervoso

central e resulta em falha progressiva na transmissão dos impulsos dos neurônios motores, além da desregulação de citocinas (RYAN, et al., 2007; BARSEVICK et al., 2010). Esses prejuízos na condução da junção neuromuscular, desempenham um papel predominante na redução da resistência muscular em sobreviventes de câncer (YAVUZSEN et al., 2009), e essa redução está associada ao aumento da FRC (ALT et al., 2011).

Além disso, estudos recentes descrevem alterações na ativação e no fluxo sanguíneo cerebral de sobreviventes de câncer, induzidas pela quimioterapia, em regiões como córtex pré-frontal, parietal, occipital, temporal, cerebelar, tálamo, amígdala, hipocampo, córtex cingulado, hipotálamo, gânglios basais e ínsula (LI; CAEYENBERGHS, 2018; REIS; ANTONI; TRAVADO, 2019). Essas alterações nas funções e na morfologia do cérebro podem contribuir para uma percepção de fadiga aumentada, uma vez que esta compreende, entre outros fatores, um desequilíbrio do estado psicológico do indivíduo, denotando alterações na motivação, percepção de dor e desempenho, termorregulação e nível de neurotransmissores, o que pode afetar a fadigabilidade de desempenho muscular (ENOKA; DUCHATEAU, 2016). Por se tratar de um sintoma multidimensional, todos esses caminhos podem ter um papel na FRC. Portanto, é possível que diferentes mecanismos fisiopatológicos sejam responsáveis por diferentes dimensões da fadiga. Além disso, é possível que mais caminhos estejam envolvidos à medida que sua gravidade aumenta. Delineamentos adicionais sobre as dimensões da fadiga associadas à cada uma dessas vias podem ajudar na identificação de novos alvos de intervenção, especificamente direcionadas ao tipo de fadiga experimentada (BARSEVICK et al., 2010).

Ao longo de décadas, diversos autores investigaram a relação entre a fadigabilidade de desempenho muscular e a fadiga percebida em variadas populações, utilizando protocolos variados para avaliar a fadigabilidade de desempenho muscular (BREUKINK et al., 1998; LOU et al., 2003; SILVA et al., 2011; BIANCHI et al., 2014; WOLKORTE; HEERSEMA; ZIJDEWIND, 2015). Alguns desses estudos relataram correlações entre fadiga percebida e variáveis neuromusculares, porém, outros não. Essa incongruência pode estar relacionada à forma pela qual a função muscular tenha sido avaliada. Até onde sabemos, apenas um estudo investigou essa relação na população oncológica, porém, em homens idosos com câncer de próstata, submetidos apenas à radioterapia. Nesse estudo, apenas a

resistência muscular dos dorsiflexores do tornozelo (negativamente correlacionada à FRC) foi avaliada por meio de um protocolo isométrico realizado numa bicicleta ergométrica horizontal personalizada (ALT et al., 2011). Assim, no presente estudo foi utilizado um protocolo isocinético de extensão de joelho válido e confiável para avaliar o índice de fadiga. Dentre as vantagens de utilização da dinamometria isocinética estão a resistência variável igual à força aplicada, além da velocidade de movimento constante, o que proporciona acurácia na avaliação do desempenho muscular em diferentes velocidades de movimento. O índice de fadiga, variável considerada em nosso estudo, indica a capacidade do indivíduo em realizar repetidas contrações, com uma determinada resistência (BALTZOPOULOS; BRODIE, 1989).

Porém, não apenas o método de avaliação da fadiga muscular pode ser o responsável por resultados conflitantes. No que se refere ao tratamento do câncer, a quimioterapia e a radioterapia têm perfis de toxicidade muito diferentes naqueles que recebem essas modalidades de tratamento (NOLAN; DEANGELIS, 2015). Além disso, a presença de comorbidades como tolerância ao exercício reduzida, complicações cardíacas, neuropatia, depressão, ansiedade também podem afetar os resultados encontrados (MAZEVET et al., 2013; GRANGER et al., 2014; SIMÃO et al., 2015; JEAN; SYRJALA, 2017). Nesse contexto, investigar a relação entre a fadigabilidade de desempenho muscular e a fadiga percebida em sobreviventes de câncer é importante pois aqueles que apresentam uma fadiga percebida severa antes do tratamento tendem a manter uma fadiga elevada mesmo anos após o tratamento (KREISSL et al., 2016). Assim, o desenvolvimento de intervenções que atenuem tal sintoma antes mesmo do início da terapia, pode resultar em melhorias na qualidade de vida desses indivíduos, tanto durante quanto após o tratamento.

Portanto, ao considerarmos a correlação encontrada em nosso estudo, bem como o resultado do modelo de regressão, em que o índice de fadiga explica 22% da fadiga física do IMF-20, os valores de mediana, percentis 25 e 75 encontrados para a variável índice de fadiga deste estudo poderiam ser utilizados como referência para avaliações da fadigabilidade de desempenho muscular pré-terapia oncológica em sobreviventes de câncer. Dessa forma, indivíduos que apresentassem um índice de fadiga dos extensores de joelho acima da mediana relatada poderiam ser encaminhados para um treinamento com ênfase na melhora da resistência muscular, buscando assim contribuir para uma possível redução da FRC nesses indivíduos.

Entretanto, tais parâmetros demandam investigações futuras. Estudos para estabelecer a relação causa-efeito entre as variáveis deste estudo são importantes para uma melhor compreensão dos mecanismos associados às influências que uma variável pode exercer sobre a outra.

Sendo assim, a compreensão dos processos neuromusculares é crucial para melhor compreender a FRC, o que torna a fadigabilidade de desempenho muscular uma variável importante no cuidado com o sobrevivente de câncer. A correlação encontrada em nosso estudo pode ser útil no direcionamento de intervenções destinadas a melhorar a resistência muscular em sobreviventes de câncer, ressaltando que o índice de fadiga pode ser uma medida suplementar útil do estado funcional desses indivíduos (GRESHAM et al., 2018). É importante ressaltar que a realização de estudos adicionais que busquem a combinação de medidas fisiológicas (como a fadigabilidade de desempenho muscular) e psicológicas (como a depressão, a ansiedade e o distresse) é importante nesse contexto, pois são modelos que podem melhor explicar a FRC, considerando a natureza multidimensional desse sintoma.

## 7. CONCLUSÃO

Com base nos resultados do Estudo 1, sugerimos que o dinamômetro isocinético representa um método aceitável e confiável para avaliar o índice de fadiga de sobreviventes de câncer. Os resultados para as análises de ICC, MMC e gráficos de Bland-Altman demonstraram que uma velocidade angular de  $120^{\circ} \cdot s^{-1}$  forneceu dados mais robustos do que uma velocidade mais lenta, de  $90^{\circ} \cdot s^{-1}$ . Dessa forma, nossos achados suportam o uso de um protocolo de teste muscular isocinético de 30 repetições máximas a uma velocidade angular de  $120^{\circ} \cdot s^{-1}$ .

Além disso, os resultados do Estudo 2 apontaram uma correlação positiva moderada entre a subescala fadiga física do IMF-20 e fadigabilidade de desempenho muscular, em sobreviventes de câncer. Tais resultados justificam a necessidade de mais pesquisas para uma melhor compreensão dos mecanismos associados às influências da fadiga percebida na fadigabilidade de desempenho muscular. A compreensão desses potenciais mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de intervenções de treinamento físico destinadas a maximizar a resistência à fadiga desses indivíduos, para que isso se reflita, possivelmente, em uma redução da FRC.

## REFERÊNCIAS

- AL-MAJID, Sadeeka; MCCARTHY, Donna O. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. **Biological research for nursing**, v. 2, n. 3, p. 186-197, 2001.
- ALT, Carlynn A. et al. Muscle endurance, cancer-related fatigue, and radiotherapy in prostate cancer survivors. **Muscle & nerve**, v. 43, n. 3, p. 415-424, 2011.
- ANDRADE, Viviane; SAWADA, Namie Okino; BARICHELLO, Elizabeth. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. **Rev Esc Enferm USP**, v. 47, n. 2, p. 355-361, 2013.
- ANDREWS, P. L. R. et al. Mechanisms and models of fatigue associated with cancer and its treatment: Evidence of pre-clinical and clinical studies. **Fatigue in cancer**, p. 51-87, 2004.
- ARGYRIOU, Andreas A. et al. Either called “chemobrain” or “chemofog,” the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. **Journal of pain and symptom management**, v. 41, n. 1, p. 126-139, 2011.
- ASTORINO, Todd A. et al. Effect of two doses of caffeine on muscular function during isokinetic exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n. 12, p. 2205-10, 2010.
- BALTZOPOULOS, Vasilios; BRODIE, D. A. Isokinetic dynamometry. **Sports medicine**, v. 8, n. 2, p. 101-116, 1989.
- BAPTISTA, Renata Lyrio R. et al. Psychometric properties of the multidimensional fatigue inventory in Brazilian Hodgkin's lymphoma survivors. **Journal of pain and symptom management**, v. 44, n. 6, p. 908-915, 2012.
- BARSEVICK, Andrea et al. I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. **Quality of Life Research**, v. 19, n. 10, p. 1419-1427, 2010.
- BENNETT, B. et al. Fatigue and psychological distress—exploring the relationship in women treated for breast cancer. **European Journal of Cancer**, v. 40, n. 11, p. 1689-1695, 2004.
- BERGER, Ann M. et al. Cancer-related fatigue, version 2.2015. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 13, n. 8, p. 1012-1039, 2015.
- BIANCHI, Washington A. et al. Análise da associação da fadiga com variáveis clínicas e psicológicas em uma série de 371 pacientes brasileiros com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 3, p. 200-207, 2014.
- BLAND, J. Martin; ALTMAN, Douglas G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **The lancet**, v. 327, n. 8476, p. 307-310, 1986.

- BOWER, Julianne E. et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. **Journal of clinical oncology**, v. 18, n. 4, p. 743-743, 2000.
- BOWER, Julianne E. et al. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 1, p. 92-100, 2005.
- BOWER, Julianne E. et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. **Journal of clinical oncology**, v. 32, n. 17, p. 1840-1850, 2014.
- BREUKINK, S. O. et al. Relationship between subjective fatigue and physiological variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory medicine**, v. 92, n. 4, p. 676-682, 1998.
- BROUNER, James; RAMDHARRY, Gita; SWANN, Nicola. An isokinetic method for inducing a localised fatigue effect in the plantarflexors and dorsiflexors of the ankle. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 24, n. 6, p. 841-847, 2014.
- BRUERA, E. et al. Muscle electrophysiology in patients with advanced breast cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 80, n. 4, p. 282-285, 1988.
- BURDETT, Ray G.; VAN SWEARINGEN, Jessie. Reliability of isokinetic muscle endurance tests. **Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy**, v. 8, n. 10, p. 484-488, 1987.
- CARREGARO, Rodrigo L. et al. Effects of antagonist pre-load on knee extensor isokinetic muscle performance. **Journal of sports sciences**, v. 29, n. 3, p. 271-278, 2011.
- CELLA, David et al. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. **Journal of clinical oncology**, v. 19, n. 14, p. 3385-3391, 2001.
- CLEELAND, Charles S. et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 97, n. 11, p. 2919-2925, 2003.
- CONNOR, Jennie. Alcohol consumption as a cause of cancer. **Addiction**, v. 112, n. 2, p. 222-228, 2017.
- CURT, Gregory A. et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. **The oncologist**, v. 5, n. 5, p. 353-360, 2000.
- CULLUM, Jodi L. et al. Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 49, n. 2, p. 139-144, 2004.

DAHIYA, Saurabh; AHLUWALIA, Manmeet S.; WALIA, Harneet K. Sleep disturbances in cancer patients: underrecognized and undertreated. **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 80, n. 11, p. 722-732, 2013.

DANCEY, Christine P.; REIDY, John. **Statistics without maths for psychology**. Pearson Education, 2007.

DANIËLS, Laurien A. et al. Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review. **Annals of hematology**, v. 92, n. 8, p. 1023-1032, 2013.

DIAZ, N. et al. Patients' perception of cancer-related fatigue: results of a survey to assess the impact on their everyday life. **Clin Transl Oncol**, v. 10, n. 11, p. 753-7, 2008.

DIMEO, Fernando Carlos. Effects of exercise on cancer-related fatigue. **Cancer**, v. 92, n. S6, p. 1689-1693, 2001.

DIPLA, Konstantina et al. Fatigue resistance during high-intensity intermittent exercise from childhood to adulthood in males and females. **European journal of applied physiology**, v. 106, n. 5, p. 645-653, 2009.

DITTNER, Antonia J.; WESSELY, Simon C.; BROWN, Richard G. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. **Journal of psychosomatic research**, v. 56, n. 2, p. 157-170, 2004.

DONOVAN, Kristine A. et al. Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. **Journal of pain and symptom management**, v. 28, n. 4, p. 373-380, 2004.

D'ORAZIO, John et al. UV radiation and the skin. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 6, p. 12222-12248, 2013.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **The Lancet**, v. 351, n. 9114, p. 1451-1467, 1998.

ENGBERG, Isak et al. Fatigue in the general population-associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. **BMC public health**, v. 17, n. 1, p. 654, 2017.

ENOKA, Roger M.; DUCHATEAU, Jacques. Translating fatigue to human performance. **Med. Sci. Sports Exerc**, v. 48, p. 2228-2238, 2016.

FINSTERER, Josef. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 13, n. 1, p. 218, 2012.

FOBAIR, Patricia *et al.* Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. **Journal of Clinical Oncology**, v. 4, n. 5, p. 805-814, 1986.

- GEINITZ, Hans et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics**, v. 51, n. 3, p. 691-698, 2001.
- GIDDING, C. E. M. et al. Vincristine revisited. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 29, n. 3, p. 267-287, 1999.
- GIACOMINI, Giovana; MENEZES, Hercules. Técnicas e perspectivas em imunoterapia do câncer. **Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 3, 2012.
- GRANGER, Catherine L. et al. Low physical activity levels and functional decline in individuals with lung cancer. **Lung Cancer**, v. 83, n. 2, p. 292-299, 2014.
- GRAYSON, Peter C. et al. Illness perceptions and fatigue in systemic vasculitis. **Arthritis care & research**, v. 65, n. 11, p. 1835-1843, 2013.
- GRESHAM, Gillian et al. Fatigability and endurance performance in cancer survivors: Analyses from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Cancer**, v. 124, n. 6, p. 1279-1287, 2018.
- GROOPMAN, Jerome E.; ITRI, Loretta M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 19, p. 1616-1634, 1999.
- HANN, Danette M. et al. Fatigue in women treated with bone marrow transplantation for breast cancer: a comparison with women with no history of cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 5, n. 1, p. 44-52, 1997.
- HERMELINK, Kerstin et al. Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. **Psycho-Oncology**, v. 19, n. 12, p. 1321-1328, 2010.
- HILFIKER, Roger et al. 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**, p. bjsports-2016-096422, 2017.
- HIRSCH, Arica et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 4, p. 1297-1305, 1996.
- HOFF, Paulo Marcelo Gehn et al. **Tratado de oncologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.
- HOVI, Liisa et al. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. **Cancer**, v. 72, n. 1, p. 276-281, 1993.
- INAGAKI, Masatoshi et al. Plasma interleukin-6 and fatigue in terminally ill cancer patients. **Journal of pain and symptom management**, v. 35, n. 2, p. 153-161, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

IODICE, Simona et al. ABO blood group and cancer. **European journal of cancer**, v. 46, n. 18, p. 3345-3350, 2010.

JEAN, C. Yi; SYRJALA, Karen L. Anxiety and depression in cancer survivors. **Medical Clinics**, v. 101, n. 6, p. 1099-1113, 2017.

KREISSL, Stefanie et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 10, p. 1453-1462, 2016.

KISIEL-SAJEWICZ, Katarzyna et al. Myoelectrical manifestation of fatigue less prominent in patients with cancer related fatigue. **PloS one**, v. 8, n. 12, p. e83636, 2013.

KHAN, Gulfaraz; NORTON, Andrew J.; SLAVIN, Gerard. Epstein–barr virus in hodgkin disease relation to age and subtype. **Cancer**, v. 71, n. 10, p. 3124-3129, 1993.

KLUGER, Benzi M.; KRUPP, Lauren B.; ENOKA, Roger M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses Proposal for a unified taxonomy. **Neurology**, v. 80, n. 4, p. 409-416, 2013.

KLUTHCOVSKY, Ana Claudia Garabeli Cavalli; URBANETZ, Almir Antonio. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: a comparative study. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 37, n. 3, p. 119-126, 2015.

KONG, Anthony et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, n. 4, 2012.

KUNKLER, Ian H.; WARD, Carol; LANGDON, Simon P. Technical innovation in adjuvant radiotherapy: Evolution and evaluation of new treatments for today and tomorrow. **The Breast**, v. 24, p. S114-S119, 2015.

KURTZBERG, Joanne et al. Polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase versus native L-asparaginase in combination with standard agents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse: a Children's Oncology Group Study (POG 8866). **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 33, n. 8, p. 610, 2011.

LEFRAK, Edward A. et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. **Cancer**, v. 32, n. 2, p. 302-314, 1973.

- LI, Mingmei; CAEYENBERGHS, Karen. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced changes in brain and cognitive functioning: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 92, p. 304-317, 2018.
- LIN, Shih-Wen et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. **International journal of cancer**, v. 131, n. 6, 2012.
- LINET, Martha S. et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 62, n. 2, p. 75-100, 2012.
- LOGE, Jon Håvard et al. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 1, p. 253-253, 1999.
- LOU, Jau-Shin et al. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Movement Disorders**, v. 18, n. 10, p. 1108-1114, 2003.
- MANN, Douglas L.; KRONE, Ronald J. Cardiac disease in cancer patients: an overview. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 53, n. 2, p. 80-87, 2010.
- MATSUDO, Sandra et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev. bras. ativ. fis. saúde**, v. 6, n. 2, p. 05-18, 2001.
- MAZEVET, Marianne et al. Complications of chemotherapy, a basic science update. **La Presse Médicale**, v. 42, n. 9, p. e352-e361, 2013.
- MCCABE, Ryan M. et al. Fatigue as a driver of overall quality of life in cancer patients. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0130023, 2015.
- MCGUIGAN, Michael R.; FOSTER, Carl. A new approach to monitoring resistance training. **Strength and Conditioning Journal**, v. 26, n. 6, p. 42, 2004.
- MCNEIL, Chris J.; RICE, Charles L. Fatigability is increased with age during velocity-dependent contractions of the dorsiflexors. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 62, n. 6, p. 624-629, 2007.
- MENDOZA, Tito R. et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients. **Cancer**, v. 85, n. 5, p. 1186-1196, 1999.
- MESSIAS, D. K. et al. Patients' perspectives of fatigue while undergoing chemotherapy. In: **Oncology nursing forum**. 1997. p. 43-48.
- MICHAUT, A. et al. Maximal voluntary eccentric, isometric and concentric torque recovery following a concentric isokinetic exercise. **International journal of sports medicine**, v. 24, n. 01, p. 51-56, 2003.
- MIRZAEI, Habibollah et al. Role of Viruses in Gastrointestinal cancer. **Journal of Cellular Physiology**, 2017.

MOLINARI, Filippo et al. Electrical manifestations of muscle fatigue during concentric and eccentric isokinetic knee flexion-extension movements. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 53, n. 7, p. 1309-1316, 2006.

MONGA, Uma et al. Neuromuscular fatigue in prostate cancer patients undergoing radiation therapy. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 78, n. 9, p. 961-966, 1997.

MONTGOMERY, Leslie C.; DOUGLASS, Larry W.; DEUSTER, Patricia A. Reliability of an isokinetic test of muscle strength and endurance. **Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy**, v. 10, n. 8, p. 315-322, 1989.

MORROW, Gary R. et al. Fatigue associated with cancer and its treatment. **Supportive Care in Cancer**, v. 10, n. 5, p. 389-398, 2002.

MÖSSNER, Rainald et al. Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. **Neurochemistry international**, v. 33, n. 3, p. 251-254, 1998.

NOLAN, Craig P.; DEANGELIS, Lisa M. Neurologic complications of chemotherapy and radiation therapy. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 21, n. 2, p. 429-451, 2015.

NORUP, Anne et al. Prevalence and severity of fatigue in adolescents and young adults with acquired brain injury: a nationwide study. **Neuropsychological rehabilitation**, p. 1-16, 2017.

PAPAC, Rose J. Origins of cancer therapy. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 74, n. 6, p. 391, 2001.

PINCIVERO, D. M.; LEPHART, S. M.; KARUNAKARA, R. A. Reliability and precision of isokinetic strength and muscular endurance for the quadriceps and hamstrings. **International journal of sports medicine**, v. 18, n. 02, p. 113-117, 1997.

PINTER, Matthias; JAIN, Rakesh K. Targeting the renin-angiotensin system to improve cancer treatment: Implications for immunotherapy. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 410, p. ean5616, 2017.

PUETZ, Timothy W.; HERRING, Matthew P. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. **American journal of preventive medicine**, v. 43, n. 2, p. e1-e24, 2012.

RAWSON, Eric S. Enhanced fatigue resistance in older adults during repeated sets of intermittent contractions. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 24, n. 1, p. 251-256, 2010.

RAYAR, Meera et al. Sarcopenia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 35, n. 2, p. 98-102, 2013.

REAM, Emma; RICHARDSON, Alison. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. **International journal of nursing studies**, v. 34, n. 1, p. 44-53, 1997.

REIS, Joaquim C.; ANTONI, Michael H.; TRAVADO, Luzia. Emotional distress, brain functioning, and biobehavioral processes in cancer patients: a neuroimaging review and future directions. **CNS spectrums**, p. 1-22, 2019.

RIBEIRO, Fernanda et al. Test-retest reliability of lower limb isokinetic endurance in COPD: a comparison of angular velocities. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 10, p. 1163, 2015.

ROSCOE, Joseph A. et al. Temporal interrelationships among fatigue, circadian rhythm and depression in breast cancer patients undergoing chemotherapy treatment. **Supportive Care in Cancer**, v. 10, n. 4, p. 329-336, 2002.

RYAN, Julie L. et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. **The oncologist**, v. 12, n. Supplement 1, p. 22-34, 2007.

SALIGAN, Leorey N. et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 8, p. 2461-2478, 2015.

SCHMIDT, Martina E. et al. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. **Brain, behavior, and immunity**, v. 52, p. 98-105, 2016.

SCHWAB, Carlton L. et al. Past, present and future targets for immunotherapy in ovarian cancer. **Immunotherapy**, v. 6, n. 12, p. 1279-1293, 2014.

SEIXAS, Raquel Jeanty de; KESSLER, Adriana; FRISON, Verônica Baptista. Atividade física e qualidade de vida em pacientes oncológicos durante o período de tratamento quimioterápico. **Revista Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro**, v. 56, n. 3, p. 321-330, 2010.

SILVA, Juscelio P. et al. Fatores clínicos, funcionais e inflamatórios associados à fadiga muscular e à fadiga autopercebida em idosos da comunidade. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 15, n. 3, 2011.

SILVERBERG, Michael J. et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North AmericaA Cohort StudyCumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America. **Annals of internal medicine**, v. 163, n. 7, p. 507-518, 2015.

SIMÃO, Delma Aurélia da Silva et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice. **Revista Dor**, v. 16, n. 3, p. 215-220, 2015.

SMETS, E. M. et al. Fatigue in cancer patients. **British journal of cancer**, v. 68, n. 2, p. 220, 1993.

SMETS, E. M. A. et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. **Journal of psychosomatic research**, v. 39, n. 3, p. 315-325, 1995.

SPEECHLEY, Val; ROSENFELD, Maxine. **Tudo sobre câncer**. São Paulo: Andre, 2000

SWERDLOW, A. J. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 3, p. 498-498, 2000.

TADA, Yuji et al. A clinical protocol to inhibit the HGF/c-Met pathway for malignant mesothelioma with an intrapleural injection of adenoviruses expressing the NK4 gene. **SpringerPlus**, v. 4, n. 1, p. 358, 2015.

TARLACI, Sultan. Vincristine-induced fatal neuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. **Neurotoxicology**, v. 29, n. 4, p. 748-749, 2008.

THORSTENSSON, Alf; GRIMBY, Gunnar; KARLSSON, J. Force-velocity relations and fiber composition in human knee extensor muscles. **Journal of applied physiology**, v. 40, n. 1, p. 12-16, 1976.

VOGELSTEIN, Bert; KINZLER, Kenneth W. Cancer genes and the pathways they control. **Nature medicine**, v. 10, n. 8, p. 789-799, 2004.

WANG, Xin Shelley; WOODRUFF, Jeanie F. Cancer-related and treatment-related fatigue. **Gynecologic oncology**, v. 136, n. 3, p. 446-452, 2015.

WEBER, Daniel; O'BRIEN, Kylie. Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships With Depression, Stress, and Inflammation. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 22, n. 3, p. 502-512, 2017.

WEINBERG, Robert Allan. **The biology of cancer**. New York: Garland Science, 2007.

WILCOCK, Andrew et al. Use of a Cybex NORM dynamometer to assess muscle function in patients with thoracic cancer. **BMC palliative care**, v. 7, n. 1, p. 3, 2008.

WINSHIP, Ingrid M.; DUDDING, Tracy E. Lessons from the skin—cutaneous features of familial cancer. **The lancet oncology**, v. 9, n. 5, p. 462-472, 2008.

WOLKORTE, Ria; HEERSEMA, Dorothea J.; ZIJDEWIND, Inge. Muscle fatigability during a sustained index finger abduction and depression scores are associated with perceived fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 29, n. 8, p. 796-802, 2015.

YAVUZSEN, Tugba et al. Cancer-related fatigue: central or peripheral?. **Journal of pain and symptom management**, v. 38, n. 4, p. 587-596, 2009.

YEN, H. et al. Alcohol intake and risk of nonmelanoma skin cancer: a systematic review and dose–response meta-analysis. **British Journal of Dermatology**, 2017.

ZIJDEWIND, Inge; PRAK, Roeland F.; WOLKORTE, Ria. Fatigue and fatigability in persons with multiple sclerosis. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 44, n. 4, p. 123-128, 2016.

## ANEXO 1

### Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ (Versão curta)

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. 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

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

**1a** Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar volei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**).

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**3b** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e 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 sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

## ANEXO 2

### Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20)

#### Instruções:

Com base nas seguintes declarações, gostaríamos de ter uma idéia de como você tem se sentido **ultimamente**.

Vejam, por exemplo, a afirmação:

"SINTO-ME DESCONTRAÍDO/A (À VONTADE)"

Se você acha que esta afirmação é **inteiramente verdadeira** e que você tem realmente se sentido descontraído/a ultimamente, coloque um X (x) no quadrado mais à esquerda, como a seguir:

**sim, é verdade** 1 2 3 4 5 **não, não é verdade**

Quanto mais **discordar** da afirmação, mais o X (x) deverá ser colocado na direção de "não, não é verdade". Não deixe em branco nenhuma afirmação e coloque apenas um X (x) em um único quadrado para cada afirmação.

1	Sinto-me em forma.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
2	Fisicamente, me sinto capaz de fazer poucas coisas.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
3	Sinto-me muito ativo/a.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
4	Tenho vontade de fazer todo o tipo de coisas agradáveis.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
5	Sinto-me cansado/a.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
6	Acho que faço muitas coisas num dia.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
7	Quando estou fazendo alguma coisa, consigo concentrar-me no que estou fazendo.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>

8	Fisicamente, agüento muita coisa.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
9	Detesto ter coisas para fazer.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
10	Acho que faço muito pouca coisa num dia.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
11	Consgo me concentrar bem.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
12	Estou descansado/a.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
13	Tenho que em esforcar muito para me concentrar nas coisas.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
14	Fisicamente, sinto-me em más condições.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
15	Tenho muitos planos.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
16	Canso-me facilmente.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
17	Consgo fazer pouca coisa.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
18	Não tenho vontade de fazer nada.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
19	Distraio-me facilmente.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>
20	Fisicamente, sinto-me em excelente condição.	<b>sim, é verdade</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<b>não, não é verdade</b>

Muito obrigado pela sua colaboração

**ANEXO 3**  
**Parecer de Aprovação UNICEUB**

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Papel da atividade física nos efeitos colaterais tardios e persistentes de sobreviventes de câncer

**Pesquisador:** Filipe Dinato de Lima

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 94882218.8.0000.0023

**Instituição Proponente:** Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.852.499

**Apresentação do Projeto:**

- Participantes do estudo: 250 participantes.
- Tipo de estudo: Pesquisa aplicada, quantitativa, explicativa e transversal.
- Descrição dos participantes: A amostra será composta por 250 homens e mulheres sobreviventes de câncer encaminhadas ao tratamento quimioterápico, radioterápico e/ou cirúrgico na rede hospitalar pública e/ou privada.

Segundo os pesquisadores:

- Procedimentos com os participantes: Os participantes serão inicialmente avaliados quanto ao nível de atividade física e classificados em ativos e inativos. Serão avaliadas então as seguintes variáveis: fadiga relacionada ao câncer, força muscular, resistência muscular, funcionalidade, composição corporal, além de marcadores neuroendócrinos, hematológicos e metabólicos. Sobreviventes ativos e inativos serão então comparados a fim de determinar possíveis diferenças relacionadas a prática de atividade física.
- Instrumento de coleta de dados ou informações: Os dados serão coletados através de: anamnese completa, Questionário Internacional de Atividade Física, Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20), avaliação indireta da composição corporal, análise de amostras de sangue coletadas e avaliações neuromusculares e de capacidade funcional.
- Critérios de inclusão e exclusão ou critério de seleção de participantes:

Critérios de inclusão - Para serem incluídos do estudo, os voluntários devem ter sido

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

**Bairro:** Setor Universitário

**CEP:** 70.790-075

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3966-1511

**E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB



Continuação do Parecer: 2.852.499

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	31/07/2018 15:43:37	Filipe Dinato de Lima	Aceito
---	--------------	------------------------	-----------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 29 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**

**Marília de Queiroz Dias Jacome  
(Coordenador)**

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

**Bairro:** Setor Universitário

**CEP:** 70.790-075

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3966-1511

**E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

**APÊNDICE A**  
**PERFIL SOCIOECONÔMICO E CULTURAL**

Nome voluntário: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Telefone: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ ( ) Controle ( ) Sobrevivente

**1. Sexo:**

( ) Masculino ( ) Feminino

( ) Induísmo

( ) Judaísmo

( ) Outra: \_\_\_\_\_

**2. Cor da pele:**

( ) branco

( ) preto

( ) pardo

( ) amarelo

( ) indígena

**8. Fuma, atualmente:**

( ) Sim ( ) Não

**9. Tinha o hábito de fumar antes do câncer?**

( ) Sim ( ) Não

Quantos maços por dia? \_\_\_\_\_

**3. Estado civil:**

( ) solteiro(a)

( ) casado(a); união estável

( ) divorciado(a)

( ) viúvo(a)

**10. Em caso positivo, se você deixou de fumar, há quanto tempo parou:**

( ) menos de 5 anos

( ) entre 5 e 10 anos

( ) mais de 10 anos

**4. Nível de escolaridade:**

( ) Não-alfabetizado

( ) Fundamental incompleto

( ) Fundamental completo

( ) Médio incompleto

( ) Médio completo

( ) Superior incompleto

( ) Superior completo

( ) Pós graduação

**11. Consome bebida alcóolica:**

( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual a quantidade em ml ingerida por semana? \_\_\_\_\_

E qual o tipo de bebida?

( ) Destilada (*uísque, cachaça, tequila, etc*)

( ) Fermentada (*cerveja, vinho*)

**5. Trabalha:**

( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual a sua profissão:

\_\_\_\_\_

**12. Tinha o hábito de consumir bebida alcóolica antes do câncer?**

( ) Sim ( ) Não

**13. Em caso positivo, se você deixou de beber, há quanto tempo parou:**

( ) menos de 5 anos

( ) entre 5 e 10 anos

( ) mais de 10 anos

**6. Número de dependentes:**

( ) Nenhum

( ) 1

( ) 2

( ) 3

( ) Mais de 3

**7. Religião ou crença:**

( ) Nenhuma

( ) Católica

( ) Evangélica

( ) Espírita

( ) Budismo

## APÊNDICE B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa “Relação entre fadiga percebida e fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer”, cujo objetivo avaliar a relação entre a fadiga percebida e a fadigabilidade de desempenho em sobreviventes de câncer. Este projeto será realizado na Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília. Você realizará um teste físico, um exame de composição corporal e preencherá alguns questionários. Você será supervisionado durante todo o processo de intervenção por um profissional de educação física.

Você receberá todos os esclarecimentos necessários antes e durante a pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo com a omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). O seu transporte, quando necessário, será feito pelo pesquisador responsável. O tempo de permanência no laboratório para a realização dos testes está estimado em uma hora e os horários de sua participação serão previamente agendados, respeitando a sua disponibilidade. Você deverá estar no local designado no dia e horário marcado e informar aos pesquisadores qualquer desconforto que por acaso venha a perceber.

Este estudo não lhe acarretará gastos. Em princípio, o teste físico não tem contraindicação à população considerada no estudo, contudo, porém pode gerar dor muscular tardia que desaparece em poucos dias. Este estudo não deverá ser aplicado em pessoas que estejam em tratamento antes do início do estudo portadoras de doença cardiovascular, doença respiratória crônica ou aguda, hipertensão, diabetes *mellitus* e imunidade não controladas, doença mental, infecção, e comprometimento musculoesquelético. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda dos pesquisadores por um período de no mínimo cinco anos e após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

As informações obtidas neste experimento poderão ser utilizadas como dados de pesquisa científica, podendo ser publicadas e divulgadas, sendo resguardada a sua identidade. Você poderá ter acesso aos seus resultados, por intermédio do pesquisador responsável. A pesquisa será imediatamente suspensa, caso o pesquisador perceba algum risco ou dano a sua saúde, tanto os previstos quanto os não previstos, neste termo. No improvável dano físico resultante da participação neste estudo, o tratamento será viabilizado no local mais próximo e apropriado de assistência médica, porém, nenhum benefício especial será concedido, para compensação ou pagamento de um possível tratamento.

A sua participação nesta pesquisa é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração. Você estará livre para negá-la ou para, em qualquer momento, desistir da mesma se assim desejar. No caso de aceitar fazer parte do estudo, após ter lido e esclarecido sobre as informações acima, você deverá assinar ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra ficará com o pesquisador responsável. Todas as folhas ser rubricadas pelo voluntário da pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador responsável.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília (CEP-UniCEUB) CAAE nº 94882218.8.0000.0023. Em caso de dúvida ou reclamação, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Ritielli de Oliveira Valeriano, (61) 8403 2730.

Eu \_\_\_\_\_, declaro que fui informado sobre os objetivos do estudo Relação entre fadiga percebida e fadigabilidade de desempenho muscular em sobreviventes de câncer, seus procedimentos, riscos e possíveis desconfortos. Ficou claro que a minha participação na pesquisa é isenta de despesas, que os dados coletados e acesso aos resultados são confidenciais e a obtenção de esclarecimentos é permanente. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e que poderei anular o consentimento a qualquer momento, sem prejuízo, penalidade ou perda de qualquer benefício que eu tenha adquirido.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do participante

Nome:

RG:

Endereço:

Telefone: (    )

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

RITIELLI DE OLIVEIRA VALERIANO