

Fadiga em pacientes com câncer de mama em tratamento adjuvante

Fatigue in patients with breast cancer in adjuvant treatment

Neli Muraki Ishikawa,¹ Sophie Françoise Mauricette Derchain,² Luiz Claudio Santos Thuler³

Resumo

Em pacientes com câncer em tratamento adjuvante a fadiga é altamente prevalente e é um sintoma debilitante e crônico. O objetivo deste estudo foi analisar, na literatura científica, a prevalência e curso da fadiga em pacientes com câncer de mama em tratamento adjuvante. A revisão da literatura foi realizada a partir da base de dados *on-line Pubmed*, para o período entre janeiro de 1996 e setembro de 2004, utilizando os seguintes descritores: *fatigue e breast cancer*. O total de artigos obtidos por meio dessa busca foi de 108. Foram identificados 14 artigos que atendiam aos critérios de inclusão para este estudo. A fadiga ocorreu entre 1% e 94% dos pacientes com câncer, e foi medida por meio de instrumentos específicos em nove estudos. A fadiga aumentou durante a radioterapia, permaneceu com um platô e retornou ao nível pré-tratamento meses após o seu término. Durante a quimioterapia observou-se que houve aumento da sua prevalência e severidade e que ela é maior durante os primeiros dias após a quimioterapia em relação ao período entre os ciclos. Muitos dos estudos revelaram que a fadiga está significativamente associada a vários fatores físicos, biológicos e comportamentais sendo que quando relacionada ao câncer ela é multidimensional. Devem ser realizadas mais pesquisas controladas, principalmente em mulheres brasileiras com câncer de mama. Estas pesquisas devem avaliar grupos mais homogêneos e com instrumentos válidos e confiáveis para melhor conhecimento da fadiga nesta população e propiciar melhora da qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias mamárias; Fadiga; Quimioterapia; Radioterapia; Tratamento adjuvante.

¹ Fisioterapeuta, Mestre em Engenharia Biomédica, Serviço de Integração Humana - Fisioterapia, Hospital do Câncer/Instituto Nacional de Câncer/MS

² Professora do Departamento de Tocoginecologia - Faculdade de Ciências Médicas, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher CAISM/UNICAMP

³ Médico Epidemiologista do Instituto Nacional de Câncer/ Professor adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Neli Muraki Ishikawa - Serviço de Integração Humana - Fisioterapia, Instituto Nacional de Câncer - Rua do Rezende 128, CEP: 20231-092, Rio de Janeiro, RJ. E-mail: nelimuraki@globo.com.

Abstract

Fatigue is a highly prevalent and a debilitating and chronic symptom in patients with cancer in adjuvant treatment. The objective of this study was to analyze in scientific literature the prevalence and course of fatigue in patients with breast cancer in adjuvant treatment. The literature review was carried through from the on-line *Pubmed* database between January 1996 and September 2004, using the following key words: "fatigue and breast cancer". The total numbers of article found in this search was 108. Among those, 14 articles had been identified that met the inclusion criteria for this study were identified. The fatigue occurred between 1% and 94% in patients with cancer, and was measured by specific instruments in nine studies. The fatigue increased during radiotherapy, remained as a plateau and returned to the pre-treatment level some months after radiotherapy was finished. During the chemotherapy it was observed the increase of its prevalence and severity, and the fatigue is higher during the first days after the chemotherapy, when compared to the period between the cycles. Many studies had disclosed that the fatigue is significantly associated with some physical, biological and behavioral facts and, when it is related to cancer it is multidimensional. More controlled research must be carried in the future, mainly in Brazilian women with breast cancer. Research with more homogeneous groups and with valid instruments for better knowledge of the fatigue in this population is important in order to improve the quality of life of these patients.

Key words: Breast neoplasms; Fatigue; Chemotherapy; Radiotherapy; Adjuvant treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um importante problema de Saúde Pública, devido à sua incidência e mortalidade. No Brasil, de acordo com estimativas realizadas pelo Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer¹ (INCA), no ano de 2005, a taxa bruta de incidência para câncer de mama em mulheres será de 52,93 em 100.000, sendo que o número de casos novos será de 49.470.

Avanços tecnológicos no diagnóstico e tratamento precoces de câncer têm aumentado a sobrevida das pacientes e conseqüentemente maior ênfase tem sido dada na qualidade de vida dessa população. A qualidade de vida, entre outros aspectos, inclui a fadiga. A fadiga é altamente prevalente e é um sintoma debilitante e crônico em pacientes com câncer sendo observadas nessa população durante e depois de tratamento adjuvante.^{2,3} Alguns pacientes sofrem de fadiga por meses ou anos após os tratamentos realizados.⁴

Descrever a fadiga é difícil, e os pacientes se expressam de diversas formas, utilizando termos como se sentindo "cansado, débil, extenuado, esgotado, farto, pesado ou lento". Já os profissionais de saúde empregam termos como astenia, lassitude, prostração, intolerância ao exercício, falta de energia e debilidade.⁵ A fadiga pode ser compreendida como subjetiva, afeta a todos, e nos indivíduos saudáveis pode ser um fator de proteção, surgindo como resposta regulatória de estresse físico ou psicológico. Apesar desse efeito protetor, em pacientes com câncer a fadiga freqüentemente é um

sintoma desagradável e limitante para a realização de atividades diárias.³

A fadiga está associada com fatores físicos, psicológicos, sociais, cognitivos e comportamentais. A depressão, a incapacidade física, a necessidade de dormir e descansar durante o dia e a tendência de atribuir as queixas de fadiga ao tratamento de câncer de mama contribui significativamente para a sua severidade.³ As conseqüências do sofrimento produzido pela fadiga levam também à limitação social e diminuição da auto-estima, contribuindo para reduzir a qualidade de vida.⁶ Apesar da alta prevalência, a fadiga em pacientes com câncer ainda é pouco entendida. A etiologia da fadiga após o tratamento de câncer ainda permanece incerta.⁷ Jacobsen et al. propõem que o declínio da hemoglobina durante as repetidas administrações de quimioterapia é acompanhado de aumento na fadiga e declínio na cognição.⁸

O objetivo desta revisão da literatura é avaliar a prevalência e o curso da fadiga em pacientes com câncer de mama em tratamento adjuvante.

MÉTODO

A revisão da literatura foi realizada a partir da base de dados *on-line Pubmed* entre janeiro de 1996 e setembro de 2004, utilizando os seguintes descritores em inglês: *fatigue e breast cancer*. A revisão foi ampliada por meio de outras fontes como referências citadas nos artigos obtidos. O total de artigos obtidos por meio dessa busca foi de 108.

Para serem selecionados, os artigos deviam preencher os seguintes critérios: ter como foco a fadiga somente em pacientes com câncer de mama, ter sido publicado em inglês e incluir resumo. Foram excluídos os artigos envolvendo pacientes com mais de um ano após o tratamento; estudos qualitativos; artigos de validação de instrumentos; e artigos de intervenção comparativa como pré e pós-tratamento de transplante de medula óssea, regimes de quimioterapia, atividade física, exercícios e intervenção psicológica. O total de artigos selecionados atendendo a esses critérios foi de 14.

RESULTADOS

As 14 publicações estão sumarizadas nos quadros 1 e 2, sendo que 3 estudos são de delineamento transversal⁹⁻¹¹ e os demais, no total de 11, são de delineamento longitudinal.¹²⁻²²

O tamanho da amostra analisada nos estudos variou de 14 a 170 pacientes com câncer de mama. A idade das mulheres variou de 22 a 81 anos.

Em seis estudos as pacientes encontravam-se nos estádios I e II,^{9,14-16,19} dois estudos informaram somente tratar-se de mulheres em estádio inicial,^{17,20} dois estudos incluíram mulheres nos estádios I a III,^{12,18} dois estudos nos estádios I a IV¹⁰ e em dois estudos não foi informado o estádio.^{13,21} Apenas um estudo incluiu um grupo controle com mulheres saudáveis.¹⁸ As populações foram pequenas em dois estudos^{14,16} incluindo 14 e 21 mulheres, não sendo possível chegar a conclusões devido ao pequeno número de mulheres estudadas.

As prevalências de fadiga encontradas nos dez estudos variaram de 1% a 94%. A fadiga foi medida por meio de escores em nove estudos e os valores encontrados foram variados conforme apresentado no quadro 1. O mais freqüente foi o *Piper Fatigue Scale*, utilizado em quatro estudos.^{11,14,16,19} A fadiga também foi avaliada por itens do questionário SF-36 de qualidade de vida em um estudo.¹⁷ O coeficiente alfa de Cronbach foi usado para avaliar a confiabilidade dos instrumentos em seis trabalhos e variou de 0,80 a 0,98.^{9, 10, 14, 16, 19, 20}

Três estudos investigaram a fadiga antes, durante e após a radioterapia.^{13,15,20} Um avaliou a fadiga antes e durante a radioterapia.¹⁷ A fadiga foi avaliada durante a quimioterapia em seis estudos.^{9,10,12,16,18,19} Houve um estudo que avaliou a fadiga após o término de quimioterapia.¹⁴ Dois estudaram a fadiga em pacientes que estavam recebendo quimioterapia ou radioterapia.^{11,22} Um avaliou a fadiga nas mulheres com câncer de mama após tratamento cirúrgico, com quimioterapia e/ou radioterapia e incluiu também pacientes que não realizaram nenhum tratamento

adjuvante; o período de referência para avaliar a fadiga foi o dia da cirurgia.²² Houve aumento da prevalência e severidade da fadiga durante os ciclos de quimioterapia.⁹ A fadiga foi maior nos primeiros dias após a quimioterapia em relação ao período entre os ciclos.^{16,19} No estudo com grupo controle as mulheres com câncer de mama em quimioterapia apresentaram significativamente mais fadiga em comparação com o grupo de mulheres sem câncer de mama.¹⁸

Entre os 14 estudos, quatro^{12,14,18,19} forneceram os regimes quimioterápicos utilizados nos tratamentos: ciclofosfamida/methotrexate/fluoracil (CMF); ciclofosfamida, adriamicina e fluoracil (CAF); ciclofosfamida, methotrexate e adriamicina (CMA); ciclofosfamida e adriamicina (CA); adriamicina (A). Foram também observadas maiores taxas de fadiga em mulheres que receberam adriamicina.¹⁹

A fadiga foi o efeito colateral mais freqüente e problemático que persistiu durante a radioterapia em mulheres com câncer de mama no estudo realizado por Irvine et al.²⁰ Os outros estudos evidenciaram que a fadiga aumenta durante a radioterapia, e permanece com um platô entre a quarta e quinta semanas de radioterapia até a segunda semana após o término do tratamento.^{13,15}

Os níveis de fadiga foram mais altos na última semana da radioterapia sendo que 53% das mulheres referiram estar mais fatigadas no final da radioterapia, 27% relataram que a fadiga estava no mesmo nível e 20% tinham menos fadiga.^{17, 20} Em geral a fadiga retorna ao nível pré-tratamento dois a três meses depois do término da radioterapia.^{13,15,20} Além disso, quanto maior a fadiga encontrada antes da radioterapia, maior será a fadiga durante a radioterapia.¹³

Não foi encontrada nenhuma relação entre a fadiga e algumas variáveis como idade,²⁰ estado conjugal, nível de educação^{10,18} e estádio da doença.^{18,20} O tipo de cirurgia esteve associado à fadiga em apenas um estudo.¹⁰ Com relação ao peso corporal Irvine et al.²⁰ não encontraram relação entre a fadiga e a mudança de peso, porém Wratten et al.¹³ relatam que a fadiga está significativamente correlacionada com o aumento do índice de massa corpórea. Segundo Kumar et al.¹² a quimioterapia influenciou a função tireoidiana contribuindo no aumento do peso, amenorréia, fadiga e diminuição da atividade física; esta última foi também um indicativo de redução nas horas trabalhadas. A fadiga interferiu em atividades como tomar banho, vestir-se, trabalhar, concentrar-se, relacionar-se com os outros, ter prazer da vida e no humor.¹⁸ Além disso, esteve correlacionada com a piora do nível de atividade física,¹⁶⁻¹⁸ com o *performance status* (PS) e fraqueza muscular.¹⁸

Quadro1. Características dos estudos sobre fadiga em mulheres em tratamento para câncer de mama, janeiro de 1996 a setembro de 2004.

Autor (ano)	N.	Faixa etária (anos)	Estádios	Tratamento adjuvante	Período entre as medidas
Bennett <i>et al.</i> ⁹ (2004)	109	36-77	I e II	QT e/ou RT	durante ou após QT
Haghighat <i>et al.</i> ¹⁰ (2003)	112	22-76	I a IV	QT e RT	após 3º ciclo de QT
Lee ¹¹ (2001)	122	27-63	I e II	QT e RT	durante QT ou RT
Kumar <i>et al.</i> ¹² (2004)	170	25-75	I a III B	QT	início e final da QT, após 6 meses de tratamento
Wratten <i>et al.</i> ¹³ (2004)	52	31-74	-	RT	antes, 5 semanas durante RT, 2 e 6 semanas pós RT
Berger <i>et al.</i> ¹⁴ (2003)	21	43-66	I e II	QT e RT	1, 2 e 3 meses após QT, e 1 ano após o primeiro ciclo de QT
Geinitz <i>et al.</i> ¹⁵ (2001)	41	34-77	I a III B	QT e RT	antes, fim da 1ª e 5ª semanas de RT, 2 meses pós RT
Berger e Higginbotham ¹⁶ (2000)	14	32-69	I e II	QT	48 horas antes, e 3 medidas durante a 3ª QT, um e dois meses após a 4ª QT.
Jansen <i>et al.</i> ¹⁷ (2000)	46	28-77	Iniciais	RT	antes da RT e na última semana da RT
Jacobsen <i>et al.</i> ¹⁸ (1999)	108 (controle:54 e câncer:54)	28-77	I a III	QT	antes do 1º, 3º e 4º ciclos de QT
Berger ¹⁹ (1998)	72	30-69	I e II	QT	48 horas após o 1º, 2º e 3º ciclos de QT, e no meio do período entre os ciclos
Irvine <i>et al.</i> ²⁰ (1998)	76	33-81	Iniciais	RT	antes, 1ª, 2ª e última semana da RT e 3 e 6 meses pós RT
Hoskin ²¹ (1997)	93	média 51,4	-	QT e/ou RT,	7 a 10 dias, 1, 2, 3 e 6 meses, e 1 ano após cirurgia
Longman <i>et al.</i> ²² (1997)	53	26-80	I a IV	QT, RT, HT	início do tratamento, 6 a 8 semanas após QT ou RT e 3 meses depois da 2ª medida

Abreviações: HT= hormonioterapia, QT= quimioterapia, RT= radioterapia.

Quadro2. Instrumentos e escores de fadiga empregados em mulheres com câncer de mama durante o tratamento, janeiro de 1996 a setembro de 2004.

Autor (ano)	Instrumento utilizado	Número medidas	Escore medido de fadiga (variação da escala)	Prevalência de fadiga
Bennett <i>et al.</i> ⁹ (2004)	FACT F SPHERE	1	18,8 a 30,8 (0-52)	- 37%
Haghighat <i>et al.</i> ¹⁰ (2003)	CFS	1	18,7 (0-60)	49% após 3º ciclo
Lee ¹¹ (2001)	PFS	1	5,55 (0-10)	-
Kumar <i>et al.</i> ¹² (2004)	FSI	3	-	42% no início e 94% ao final do tratamento
Wratten <i>et al.</i> ¹³ (2004)	FACT F	8	-	43% durante a RT
Berger <i>et al.</i> ¹⁴ (2003)	PFS	4	2,9 a 3,5 (0-10)	29 a 43% fadiga moderada para severa após completar QT
Geinitz <i>et al.</i> ¹⁵ (2001)	FAQ VAS	7	15,3 (0-50) 3,5 (0-10) durante a RT	- -
Berger e Higginbotham ¹⁶ (2000)	PFS	6	3,6 a 5,6 (0-10)	-
Jansen <i>et al.</i> ¹⁷ (2000)	SF-36 RSCL	2	- -	53% ao final da radioterapia 51% ao final da radioterapia
Jacobsen <i>et al.</i> ¹⁸ (1999)	POMS-F FSI MSAS F	3	câncer: 9,90; 9,18; 11,06 (0-28) POMS-F controle: 6,59; 6,83; 5,11 (0-28) POMS-F câncer: 4,03; 4,11; 4,13 (0-10) FSI controle: 2,91; 3,30; 2,76 (0-10) FSI	72 a 94% (MSAS-F)
Berger ¹⁹ (1998)	PFS	6	3,41 a 4,82 (0-10)	Intensidade moderada a alta em 81-82-77% nas 48hs. 71-62-57% no meio dos ciclos
Irvine <i>et al.</i> ²⁰ (1998)	PBFFC	6	23,61 a 25,40 (13-39)	-
Hoskin ²¹ (1997)	TRI	6	-	1 a 35%
Longman <i>et al.</i> ²² (1997)	SESC	3	-	70 a 79%

Abreviações: CFS= Cancer Fatigue Scale, FACT-F = Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue, FAQ= Fatigue Assessment Questionnaire, FSI= Fatigue Symptom Inventory, MSAS-F= Memorial Symptom Assessment Scale-Fatigue, PBFFC = Pearson Byards Fatigue Feeling Checklist, PFS= Piper Fatigue Scale, POMS-F= Profile of Mood States Fatigue Scale, RSCL= Rotterdam Symptom Check list, SESC= Side Effect Symptom Checklist, SF-36= Short-Form health status survey, SPHERE= Somatic and Psychological Health Report, TRI= Treatment Recovery Inventory, VAS= Visual Analogue Scale, QT= quimioterapia, RT= radioterapia.

Pacientes com depressão, ansiedade, estresse, problemas psicológicos e emocionais apresentaram mais fadiga do que aqueles sem esses sintomas em quatro estudos.^{9,10,18,20} Outro estudo¹⁵ não encontrou evidências de que a ansiedade, depressão, níveis séricos de interleucina 1beta, interleucina 6, fator de necrose

tumoral alfa ou níveis de hemoglobina estivessem associadas à fadiga.¹⁵ Lee¹¹ encontrou pequena, mas significativa relação entre fadiga e falta de esperança, que pode ser atribuída à falta de energia. Em relação à qualidade de vida a fadiga apresentou um impacto negativo.^{17,20}

Em relação ao sono, a insônia foi associada a maior fadiga em pacientes submetidas a quimioterapia em 3 estudos.^{14,16,18} Também foi demonstrada uma associação entre a fadiga e a dor em dois estudos.^{10,18}

DISCUSSÃO

Estudos avaliados nessa revisão mostram que a fadiga é comum em pacientes com câncer de mama e aumenta significativamente durante a quimioterapia e radioterapia. A forma como a radioterapia e a quimioterapia causam a fadiga ainda não está clara.⁷

Há diversos instrumentos para avaliar a fadiga em pacientes com câncer e que apresentam pontuações e escores variados.^{23,24} As variações dos escores de fadiga encontrados nos estudos avaliados podem ser devido ao período em que a fadiga foi medida, que foi desde o período anterior ao tratamento até um ano após a cirurgia. Entretanto a fadiga tem sido mais comum na última semana de radioterapia, durante os ciclos de quimioterapia e principalmente nos primeiros dias após a quimioterapia nos estudos dessa revisão de literatura. Quanto maior a fadiga encontrada antes da radioterapia, maior será a fadiga durante a radioterapia.¹³

Algumas limitações foram encontradas com relação aos estudos avaliados. Os estudos transversais são restritos nas conclusões sobre a mudança no grau de fadiga durante o tratamento ou seguido ao término do tratamento. Metodologicamente os melhores estudos são os longitudinais, nos quais a paciente é avaliada em múltiplas ocasiões durante o tratamento e permitem mais informações sobre a história natural da fadiga em pacientes com câncer de mama.

A fadiga tem um grande impacto sobre a qualidade de vida em pacientes oncológicos.²⁵ A equipe de saúde deve avaliar a fadiga cuidadosamente e deve orientar as mulheres sobre sua ocorrência antes da radioterapia e quimioterapia, e também disponibilizar às pacientes estratégias de como intervir na fadiga. As abordagens devem incluir intervenções farmacológicas com antidepressivos, psicoestimulantes, baixas doses de corticostéroides; e intervenções não farmacológicas como exercícios físicos, nutrição adequada, manejo do estresse e terapia cognitiva, modificação dos padrões de atividade, repouso e sono.²⁶ Há evidências de que muitas mulheres ainda continuam com fadiga depois do tratamento, e a fadiga severa está associada com fatores físicos, psicológicos, sociais, cognitivos e comportamentais que afetam a vida diária.^{25, 27}

Ainda há muito para ser descoberto em relação à fadiga tais como mecanismos causadores, diferenças

individuais apesar de receberem o mesmo tratamento, prevalência em populações específicas de câncer e também quanto às intervenções para preveni-la ou aliviá-la.

Não há instrumentos para avaliar a fadiga em pacientes com câncer validados em língua portuguesa, o que indica a necessidade de se construir ou validar para essa finalidade.²³ Devem ser realizadas mais pesquisas controladas, inclusive em mulheres brasileiras com câncer de mama com grupos mais homogêneos, instrumentos válidos e confiáveis.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2003.
2. De Jong N, Courten AM, Abu-Saad , Schouten HC. Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature. *Cancer Nurs.* 2002;25(4):283-97.
3. Servaes P, Verhagen S, Bleijenber G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer.* 2002;38:27-43.
4. Oldervoll LM, Kaasa S, Hjerstad MJ, Lund JA, Loge JH. Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer.* 2004;40(7):951-62.
5. National Cancer Institute [homepage on the Internet]. United States: National Institutes of Health [cited 2004 Oct 20]. *Fatiga (PDQ®): descripción.* Available from: <http://www.nci.nih.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/fatiga/healthprofessional/allpages>
6. Magnusson K, Moller A, Ekman T, Wallgren A. A qualitative study to explore the experience of fatigue in cancer patients. *Eur J Cancer Care.* 1999;8:224-32.
7. Barnes EA, Bruera A. Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:424-8.
8. Jacobsen PB, Andrykowski MA, Thors CL. Relationship of catastrophizing to fatigue among women receiving treatment for breast cancer. *J Consult Clin Psychol.* 2004 Apr;72(2):355-61.
9. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, Davenport T, Hickie I. Fatigue and psychological distress- exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:1689-95.
10. Haghighat S, Akbari ME, Holakouei K, Rahimi A, Montazeri A. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2003;11(8):533-8.
11. Lee EH. Fatigue and hope: relationships to psychosocial adjustment in Korean women with breast cancer. *Appl Nurs Res.* 2001;14(2):87-93.
12. Kumar N, Allen KA, Riccardi D, Bercu BB, Cantor A,

- Minton S, et al. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat.* 2004;83(2):149-59.
13. Wratten C, Kilmurray J, Nash S, Seldon M, Hamilton CS, O'Brien PC, et al. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(1):160-7.
 14. Berger AM, VonEssen S, Kuhn BR, Piper BF, Agrawal S, Lynch JC, et al. Adherence, sleep, and fatigue outcomes after adjuvant breast cancer chemotherapy: results of a feasibility intervention study. *Oncol Nurs Forum.* 2003;30(3):513-22.
 15. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, Thamm R, Kaffenberger W, Ansorg K, et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;Nov 1;51(3):691-8.
 16. Berger AM, Higginbotham P. Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: a pilot study. *Oncol Nurs Forum.* 2000;27(9):1443-8.
 17. Jansen SJ, Stiggelbout AM, Nooij MA, Noordijk EM, Kievit J. Response shift in quality of life measurement in early-stage breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Qual Life Res.* 2000;9(6):603-15.
 18. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(4):233-42.
 19. Berger AM. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25(1):51-62.
 20. Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs.* 1998;21(2):127-35.
 21. Hoskins CN. Breast cancer treatment-related patterns in side effects, psychological distress, and perceived health status. *Oncol Nurs Forum.* 1997;24(9):1575-83.
 22. Longman AJ, Braden CJ, Mishel MH. Pattern of association over time of side-effects burden, self-help, and self-care in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1997;24(9):1555-60.
 23. Mota DDCF. Instrumentos de auto-relato para avaliação de fadiga: uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2003.
 24. Schwartz AH. Validity of cancer-related fatigue instruments. *Pharmacotherapy.* 2002;22(11):1433-41.
 25. Curt GA. Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. *Semin Hematol.* 2000;37 Suppl 6:14-7.
 26. Portenoy RK, Itri LM. Cancer related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist.* 1999;4:1-10.
 27. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol.* 2002;13:589-98.