

Fatigabilitatea la pacienții aflați în îngrijire paliativă – o abordare EAPC

Lukas Radbruch* Departamentul de medicină paliativă, Universitatea RWTH Aachen, Aachen, **Florian Strasser*** Departamentul de medicină internă, Spitalul Cantonal St. Gallen, **Frank Elsner** Departamentul de medicină paliativă, Universitatea RWTH Aachen, Aachen, **Jose Ferraz Gonçalves** Departamentul de îngrijire paliativă, Institutul portughez de oncologie, Porto, **Jon Løge** Departamentul de științe comportamentale în medicină, Universitatea Oslo, Oslo, **Stein Kaasa** Unitatea de medicină paliativă, Departamentul de oncologie, Spitalul St. Olavs, Trondheim, **Friedemann Nauck** Departamentul de medicină paliativă, Universitatea Göttingen, Göttingen, **Patrick Stone** Departamentul de sănătate mintală, Școala de medicină a Spitalului St. George, Londra și **Comitetul de conducere a cercetării a Asociației Europene pentru Îngrijiri Paliative (EAPC)**

Traducere după articolul publicat prima dată în [Palliative Medicine 2008; 22: 13–32](#). Reproducere cu acordul editorilor de la PALL Med, care mențin drepturile de autor. Toate drepturile aparțin Palliative Medicine - **SAGE Publications Ltd**, Oliver's Yard, 55 City Road, London EC1Y 1SP, United Kingdom, www.uk.sagepub.com

Translated from the article first published in [Palliative Medicine 2008; 22: 13–32](#). Kindly reproduced by permission of the publishers of Pall Med, who retain the copyright. All rights reserved. Palliative Medicine - **SAGE Publications Ltd**, Oliver's Yard, 55 City Road, London EC1Y 1SP, United Kingdom, www.uk.sagepub.com

Acest document poate fi descărcat ca document pdf doar în scopuri academice. Utilizarea lui în scopuri comerciale sau multiplicarea necesită contactarea editorului **Palliative Medicine - SAGE Publications Ltd**, Oliver's Yard, 55 City Road, London EC1Y 1SP, United Kingdom click aici pentru a trimite un Email sau vizitați www.uk.sagepub.com/journalsPermissions.nav

This document can be downloaded as pdf files for personal academic use. Anyone wishing to use it for commercial purposes or needing to make multiple copies must contact the publisher of **Palliative Medicine - SAGE Publications Ltd**, Oliver's Yard, 55 City Road, London EC1Y 1SP, United Kingdom click here to send an [Email](mailto:) or visit www.uk.sagepub.com/journalsPermissions.nav

Fatigabilitatea reprezintă unul dintre cele mai des întâlnite simptome la pacienții aflați în îngrijire paliativă, semnalată la 80% din pacienții cu cancer și la până la 99% din pacienții care urmează radioterapie sau chimioterapie. De asemenea, fatigabilitatea ocupă un rol important și în îngrijirea paliativă a pacienților care nu suferă de cancer, un procent semnificativ de pacienți care suferă de HIV, scleroză multiplă, bronhopneumopatie cronică obstructivă sau insuficiență cardiacă acuzând fatigabilitate. Lucrarea de față prezintă poziția unui grup de lucru format din specialiști ai Asociației Europene pentru Îngrijiri Paliative (EAPC) care evaluează informațiile existente privind diagnosticarea și tratarea fatigabilității la pacienții aflați în îngrijire paliativă și creează baza pentru dezbateri viitoare. Deoarece acest grup de specialiști este de părere că limba și cultura influențează modul de abordare a fatigabilității în diferite țări europene, în evaluarea și tratarea fatigabilității în îngrijirea paliativă un accent a fost pus pe aspectele culturale.

Ca definiție de lucru, fatigabilitatea a fost definită ca un sentiment subiectiv de sfârșeală, slăbiciune sau lipsă de energie. A existat propunerea de a se face diferențieri calitative între fatigabilitatea prezentată de pacienții cu cancer și cei sănătoși, dar aceste diferențe par a fi doar expresia intensității copleșitoare a fatigabilității asociate cancerului.

Patofiziologia fatigabilității la pacienții aflați în îngrijire paliativă nu este pe deplin înțeleasă. În scopul unei abordări sistematice, se poate face distincția între fatigabilitatea primară care are cel mai probabil legătură cu încărcătura ridicată de citochine proinflamatorii și fatigabilitatea secundară ca urmare a sindroamelor concurente și a comorbidităților. În general, fatigabilitate este recunoscută ca un construct multidimensional, având o dimensiune fizică și cognitivă recunoscută de toți autorii. Deoarece fatigabilitatea (N.T.: termenul în limba engleză este „*fatigue*”) este un termen propriu numai limbii engleze și franceze, nefiind întâlnit și în alte limbi europene, chestionarele privind fatigabilitatea ar trebui să includă întrebări despre starea de slăbiciune, ca parafrază pentru dimensiunea fizică, și despre oboseală ca parafrază pentru dimensiunea cognitivă.

Tratarea fatigabilității ar trebui să cuprindă intervenții cauzale asupra fatigabilității secundare și tratament simptomatic cu intervenții farmacologice și non-farmacologice. Au fost adunate dovezi clare conform cărora exercițiile aerobice reduc nivelul de fatigabilitate al pacienților care au supraviețuit cancerului și al pacienților care beneficiază de tratament oncologic.

În ultima etapă a vieții, fatigabilitatea poate oferi protecție și apărare de suferința resimțită pentru pacient, în acest situații tratamentul putând fi dăunător. Identificarea momentului în care tratarea fatigabilității nu mai este indicată este foarte importantă pentru a atenua suferința la sfârșitul vieții. *Medicină paliativă* 2008; 22: 13-22.

Cuvinte-cheie: fatigabilitate; îngrijire paliativă; fatigabilitate asociată cancerului; recomandări

Adresa de corespondență: Prof. dr. Lukas Radbruch, Departamentul de medicină paliativă, Universitatea RWTH Aachen, 52074 Aachen, Germania.

E-mail: lradbruch@ukaachen.de

* Ambii autori au contribuit în mod egal la această lucrare.

Traducător: Dr. Med. Daniela Moșoiu

<http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=afqAmAG2hul%3d&tabid=197>

Introducere

Fatigabilitatea este un simptom frecvent, aproape ubicuu la pacienții bolnavi de cancer, precum și la pacienții care nu suferă de cancer, dar suferă de o boală incurabilă progresivă precum scleroză multiplă, scleroză laterală amiotrofică sau afecțiune cardiacă sau pulmonară cronică. Fatigabilitatea are un impact major asupra calității vieții acestor pacienți.

De multe ori, prevalența și impactul fatigabilității nu au fost recunoscute de medici¹. Într-un studiu realizat în SUA, mai mult de jumătate dintre pacienți au declarat că nu au discutat niciodată cu medicul lor despre fatigabilitate, iar cele două motive cel mai des întâlnite erau incapacitatea medicilor de a interveni și necunoașterea de către pacienți a faptului că există tratamente eficiente².

În ultimii ani, s-a acordat însă o mai mare atenție fatigabilității, deoarece calitatea vieții a fost folosită din ce în ce mai mult ca end point în trialurile clinice din oncologie. În plus, cercetările privind anemia și cașexia au oferit o seamă de informații privind patofiziologia fatigabilității. Rolul citochinelor proinflamatorii în cașexie și fatigabilitate este analizat în prezent (revizuit în³⁻⁵). Trialurile clinice din oncologie în care s-a utilizat eritropoietina au constatat niveluri mai scăzute ale fatigabilității odată cu creșterea nivelului de hemoglobină (revizuit în^{6,7}). Institutul Național de Sănătate a inclus fatigabilitatea împreună cu durerea și depresia în demersul său de creștere a conștientizării privind gestionarea simptomelor în cancer⁸, iar cel de-al Șaselea Program-cadru al Comunității Europene pentru cercetare, dezvoltare tehnologică și activități demonstrative a preluat această abordare în cererea de propuneri de cercetare.

Fatigabilitatea devine un aspect important și în cercetarea din domeniul îngrijirii paliative. Tratamentul farmacologic cu metilfendiat al sedării induse de opioide sau alte medicamente a arătat că fatigabilitatea pacienților aflați în îngrijire paliativă poate fi atenuată^{9,10}.

Având în vedere conștientizarea din ce în ce mai ridicată a importanței fatigabilității, se poate pune întrebarea dacă fatigabilitatea a ajuns în punctul ocupat de managementul durerii în cancer în urmă cu 20 de ani: conștientizarea problemei rezultând în orientări clare și facile de tratament, oferind înlăturarea corespunzătoare a simptomelor la majoritatea pacienților. Pe de altă parte, s-a demonstrat că fatigabilitatea este fundamental diferită de alte simptome, deoarece aceasta poate fi o componentă inevitabilă a sfârșitului vieții în sine.

Ajungerea la un consens cu privire la fatigabilitate reprezintă un prim pas important în dezvoltarea recomandărilor de practică clinică și în stabilirea unui program de cercetare. Recunoscând necesitatea unei abordări structurate, Rețeaua de Cercetare a Asociației Europene pentru Îngrijiri Paliative (EAPC) a inițiat un grup de lucru format din specialiști în domeniul fatigabilității în îngrijirea paliativă al cărui rol

este să ofere poziții consensuale și să definească domeniile în care nu există consens.

Metodologie

Grupul de specialiști al EAPC s-a reunit în noiembrie 2003 pentru a evalua dovezile existente cu privire la diagnosticarea și tratarea fatigabilității la pacienții aflați în îngrijire paliativă. Grupul de specialiști nu a urmat un proces formal de consens. De asemenea, grupul de specialiști s-a pronunțat împotriva elaborării unor orientări bazate pe dovezi.

Autorii au fost de părere că nu există un grad suficient de consens cu privire la multe aspecte legate de fatigabilitate. Nu există nici măcar o definiție unanimă a fatigabilității utilizată în studii și publicații, astfel încât rezultatele să poată fi comparate. Cele mai multe informații privind opțiunile de tratament au fost obținute de la pacienții bolnavi de cancer care urmează chimioterapie și nu se poate spune cu certitudine câte din aceste informații pot fi transferate la pacienții aflați în îngrijire paliativă. Prin urmare, o abordare bazată strict pe dovezi nu ar putea integra rezultatele cercetărilor calitative, care pot oferi informații utile cu privire la povara simptomelor și la nevoia de tratament resimțită de pacienții care suferă de fatigabilitate.

Autorii au hotărât să prezinte un raport amplu privind fatigabilitatea la pacienții aflați în îngrijire paliativă. Această lucrare exprimă poziția grupului de specialiști. Lucrarea stabilește importanța recunoașterii, evaluării și tratării corespunzătoare a fatigabilității în contextul îngrijirii paliative.

Lucrarea de față se concentrează pe pacienții aflați în îngrijire paliativă care suferă de cancer în stadiu avansat sau aflați în stadiul final al altor boli progresive. Grupul de specialiști este de părere că deoarece cultura și limba influențează abordarea fatigabilității în diferite țări din Europa, este important să se recunoască aspectele culturale, acolo unde este cazul. Grupul de specialiști a formulat declarații care reflectă consensul în cadrul grupului de specialiști, acolo unde este posibil, susținut de dovezi, dacă există, și necesitatea dezbaterii și cercetării ulterioare în alte domenii.

Declarațiile preliminare au avut la bază discuțiile din cadrul workshop-urilor și au fost rafinate în urma dialogului permanent susținut de autori prin e-mail. Pentru fiecare recomandare, unul dintre autori (LR) a consultat literatura de specialitate prin intermediul Medline (Pubmed) și a tratatelor de îngrijiri paliative, aplicând strategii adecvate de căutare de dovezi care să susțină sau să respingă afirmațiile. De asemenea, recomandările au fost adaptate ori de câte ori dovezile au impus acest lucru.

Au mai fost publicate recent și alte recenzii sau lucrări de specialitate¹¹⁻¹⁷ referitoare la fatigabilitatea pacienților bolnavi de cancer și, dacă este posibil, se va face trimitere la acestea. Orientările bazate pe dovezi au fost prezentate de Rețeaua Națională Comprehensivă în

Cancer (NCCN)¹⁸ pentru pacienții bolnavi de cancer, reunind în principal opțiunile non-farmacologice de tratare a fatigabilității.

Epidemiologia și impactul fatigabilității

Fatigabilitatea este unul dintre cele mai frecvente simptome prezentate de pacienții aflați în îngrijire paliativă, afectând considerabil calitatea vieții. Nu numai majoritatea pacienților cu cancer în stadiu avansat acuză fatigabilitate, ci și mulți supraviețuitori ai cancerului, pacienți cu insuficiență cardiacă sau cu HIV/SIDA.

Fatigabilitatea acuzată de pacienții bolnavi de cancer sau de alte afecțiuni este insuficient recunoscută, insuficient evaluată și insuficient tratată.

Fatigabilitatea este unul din cele mai frecvente simptome ale cancerului și ale tratamentului cancerului. Fatigabilitatea (84%), slăbiciunea (66%) și lipsa de energie (61%) au fost trei dintre cele cinci cele mai frecvente simptome prezentate într-un studiu efectuat pe 1.000 de pacienți în cadrul unui program american de îngrijiri paliative¹⁹. Până la 99% dintre pacienții care urmează radioterapie sau chimioterapie au acuzat fatigabilitate (revizuit în^{11,20}). Între 17% și 56% din supraviețuitorii pe termen lung ai cancerului declară că fatigabilitatea este unul din simptomele majore care afectează calitatea vieții chiar și la luni de la încheierea tratamentului (revizuit în¹¹). Din interviurile luate părinților copiilor care au decedat în urma cancerului rezultă că fatigabilitatea este cel mai des întâlnit simptom, afectând 57% din pacienți²¹.

Fatigabilitatea fizică împiedică participarea la activitățile preferate și îngreunează activitățile cotidiene. Fatigabilitatea cognitivă îngreunează activități precum cititul sau șofatul, împiedicând astfel participarea la activități recreative. Fatigabilitatea este adesea asociată cu tulburări afective, iar pacienții se simt apatici, deprimați, iritați sau paralizați. Fatigabilitatea afectează semnificativ calitatea vieții multor pacienți bolnavi de cancer. Pacienții care urmează chimioterapie consideră fatigabilitatea ca fiind simptomul cu impactul cel mai ridicat asupra vieții cotidiene, 91% dintre pacienții care suferă de fatigabilitate declarând că aceasta îi împiedică să ducă o viață „normală”²². Pacienții sunt de părere că fatigabilitatea le afectează viața cotidiană mai mult decât durerea instalată în urma radioterapiei sau chimioterapiei, în timp ce medicii considerau că durerea îi afectează mai mult pe pacienți decât fatigabilitatea¹.

Fatigabilitatea joacă un rol important și în îngrijirea paliativă acordată pacienților care nu suferă de cancer. Mai mult de jumătate din pacienții bolnavi de scleroză multiplă descriu fatigabilitatea ca pe unul din cele mai deranjante simptome (revizuit la²³⁻²⁵). Majoritatea pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă²⁶ și insuficiență cardiacă²⁷ a acuzat, de asemenea, fatigabilitate. Aproximativ jumătate din pacienții HIV suferă de fatigabilitate^{28,29}. În ceea ce privește fatigabilitatea asociată cancerului, etiologia este adesea multifactorială³⁰.

Cu toate că este un simptom des întâlnit, fatigabilitatea nu a fost tratată cu suficientă atenție de

către specialiștii în îngrijiri paliative, așa cum este cazul durerii sau dispneei. Atât medicii nespecializați, cât și cei specializați în îngrijiri paliative consideră adesea fatigabilitatea ca pe o caracteristică firească a bolii avansate, incurabile, care trebuie îndurată. Opțiunile de tratare a fatigabilității sunt adesea percepute ca fiind limitate și singurul sfat dat pacientului este în multe cazuri evitarea efortului. Grupul de specialiști consideră că lipsa capacității adecvate de evaluare și cunoștințele insuficiente privind opțiunile multidimensionale de tratament pot duce la lipsa recunoașterii fatigabilității, la subevaluarea și tratarea insuficientă a acesteia la marea majoritate a pacienților.

Definiția fatigabilității

Ca definiție de lucru, fatigabilitatea a fost definită ca un sentiment subiectiv de sfârșeală, slăbiciune sau lipsă de energie.

A existat propunerea de a se face diferențieri calitative între fatigabilitatea prezentată de pacienții cu cancer și cei sănătoși. Însă aceste diferențe par a fi doar expresia intensității copleșitoare a fatigabilității asociate cancerului.

În alte contexte decât cele medicale, oboseala poate avea diverse semnificații. La oameni și animale, termenul poate fi folosit ca substantiv pentru a desemna „pierderea temporară a puterii și energiei rezultată în urma unui efort fizic sau mintal susținut”. La materiale (în special metale), termenul poate desemna „starea de slăbire ca urmare a solicitării îndelungate”. Termenul poate fi folosit și ca verb, însemnând „a extenua sau obosi prin utilizare excesivă sau forțare sau solicitare ridicată” (<http://www.hyperdictionary.com>, data accesării 19 septembrie 2006).

În contextul medical oncologic, au existat diferite propuneri de definiții pentru fatigabilitate. Rețeaua Națională Oncologică (NCCN) definește fatigabilitatea asociată cancerului ca fiind „un sentiment supărător, persistent și subiectiv de oboseală sau epuizare asociat cancerului sau tratamentului oncologic care nu este proporțional cu activitatea recentă și afectează funcționarea normală” (www.nccn.org/physician_gls/PDF/fatigue.pdf, data accesării 19 septembrie 2006). O definiție similară a fost folosită pentru fatigabilitatea asociată sclerozei multiple: „o lipsă subiectivă de energie fizică și/ sau psihică care este percepută de pacient sau de îngrijitor ca afectând activitățile curente sau dorite”²³.

Societatea de nursing oncologic (Oncology Nursing Society) definește fatigabilitatea asociată cancerului ca pe „un sentiment de oboseală epuizantă sau lipsă totală de energie care poate dura zile, săptămâni sau luni; cauzată în general de anemie, fatigabilitatea este efectul secundar al chimioterapiei care îi afectează cel mai mult pe pacienți – mai mult decât greața, durerea sau depresia; printre simptome se numără starea de slăbiciune sau epuizare, dificultatea în a urca scări, de a parcurge distanțe scurte sau de a efectua activități cotidiene; alimentația adecvată,

exercițiile fizice ușoare, odihna și medicația pot ajuta la înlăturarea fatigabilității”.

(<http://www.cancersymptoms.org/glossary.shtml>, data accesării 19 septembrie 2006).

Glaus a subliniat diferența calitativă dintre fatigabilitatea asociată cancerului și oboseala cotidiană: „Fatigabilitatea pacienților bolnavi de cancer este o stare subiectivă de oboseală neobișnuită, care afectează organismul (fizic), emoțiile (afectiv) și funcționarea mentală (mental) care persistă mai multe săptămâni și care poate fi numai parțial sau deloc înlăturată prin odihnă sau somn. Oboseala la persoanele sănătoase

este o senzație subiectivă cu ritm circadian, care poate fi plăcută și dispare în mod normal cu odihnă”³¹.

Fatigabilitatea a fost definită și ca sindrom clinic. „Coalitia fatigabilității” („Fatigue coalition”) a sugerat utilizarea criteriilor din Clasificarea Internațională a Bolilor (ICD-10) pentru a defini fatigabilitatea asociată cancerului care presupune că „oboseala majoră, energia diminuată sau nevoia crescută de odihnă care nu corespunde unei schimbări recente în nivelul activității” este prezentă zilnic sau aproape zilnic în două săptămâni consecutive din ultima lună (Tabelul 1).

Tabelul 1. Definiția fatigabilității în clasificarea internațională a bolilor (ICD-10)³²

A1 și cel puțin cinci de la A2-A11 au fost prezente în majoritatea zilelor în cel puțin două săptămâni consecutive din ultima lună	
A	
A1	Oboseală majoră, energie diminuată sau nevoie crescută de odihnă care nu corespunde unei schimbări recente în nivelul de activitate
A2	Slăbiciune generalizată, greutatea membrelor
A3	Concentrare sau atenție diminuate
A4	Motivare sau interes scăzut pentru activitățile curente
A5	Insomnie sau hipersomnie
A6	Somnul nu este odihnitor sau regenerativ
A7	Nevoie percepută de a lupta pentru depășirea inactivității
A8	Reacție emoțională marcată (precum tristețe, frustrare, iritare) la starea de oboseală
A9	Dificultate de a îndeplini activități cotidiene din cauza stării de oboseală
A10	Probleme observate la memoria pe termen scurt
A11	Stare generală de rău care durează mai multe ore
B	Simptomele provoacă suferință clinică majoră sau împiedică funcționarea socială, profesională sau în alte domenii de activitate
C	Dovezi din controalele fizice anterioare sau din analizele de laborator conform cărora simptomele sunt consecința unui cancer sau a unui tratament oncologic
D	Simptomele nu sunt în primul rând o consecință a tulburărilor psihiatrice comorbide precum depresie majoră, tulburare somatoformă sau delir

Pentru diagnostic sunt necesare cinci din zece simptome suplimentare precum slăbiciune generalizată, concentrare diminuată, insomnie sau hipersomnie și somn neodihnitor³². Autorii subliniază că fatigabilitatea trebuie să cauzeze suferință majoră, trebuie asociată cu cancerul sau cu tratamentul oncologic și nu trebuie să fie provocată de o tulburare psihiatrică comorbidă. Această definiție este asemănătoare cu cea folosită pentru Sindromul de Oboseală Cronică (SOC), care a fost descris ca o boală specifică de sine stătătoare și este probabil cauzată de disfuncția sistemului nervos central (revizuit în³³). Pragul de șase simptome (oboseala plus altele cinci) și durata acestora de cel puțin două săptămâni au fost alese arbitrar cu intenția de a identifica diferitele cauze ale fatigabilității, dar în așa fel încât diagnosticul să nu fie trivializat³⁴. Autorii au constatat că deși 37% dintre pacienții bolnavi de cancer au acuzat oboseală timp de cel puțin două săptămâni în luna anterioară, numai 17% dintre aceștia au îndeplinit criteriile stricte ale sindromului de oboseală asociată

cancerului. Cu toate acestea, atâta timp cât 79% din pacienți au acuzat „oboseală debilitantă”³², este posibil ca această definiție destul de strictă a sindromului oboselii să excludă mulți pacienți care ar fi trebuit evaluați și tratați împotriva oboselii. Cele 10 criterii ale Clasificării Internaționale a Bolilor au fost stabilite în vederea identificării sindromului de oboseală în toate etapele cancerului de la tratamentul activ la stadiile avansate, cât și la cei care au supraviețuit cancerului, dar pot avea o semnificație limitată pentru diagnosticarea fatigabilității în medii de îngrijire paliativă, acolo unde prevalența tulburărilor psihologice concomitente este ridicată^{35,36}.

Unii autori afirmă că fatigabilitatea asociată cancerului este calitativ diferită de fatigabilitatea resimțită de oameni în urma efortului fizic^{32,37-39}, iar pacienții bolnavi de cancer relatează că este mai puțin probabil ca fatigabilitatea să dispară în urma somnului. Într-o relatare personală, fatigabilitatea asociată cancerului a fost descrisă ca fiind complet diferită chiar

și de cea mai profundă fatigabilitate resimțită de o persoană sănătoasă⁴⁰. Cu toate acestea, grupul pentru consens a subliniat că fatigabilitatea asociată cancerului nu pare a fi calitativ diferită de fatigabilitatea resimțită de persoanele sănătoase și că aceasta reprezintă unui cumul continuu de intensitate. Fatigabilitatea mai puțin gravă resimțită de pacienții bolnavi de cancer poate fi înlăturată prin odihnă.

Fatigabilitatea nu este neobișnuită în populația generală. S-a constatat o incidență a fatigabilității de până la 28% din grupurile de pacienți neselectați tratați de medicii generaliști^{41,42}. Pawlikowska *et al.* au analizat incidența fatigabilității în rândul populației generale și au constatat că fatigabilitatea este continuu distribuită în cadrul comunității. Fatigabilitatea substanțială cu o durată de șase luni sau mai mult a fost semnalată de 18% dintre respondenți⁴³. Stone *et al.* au definit fatigabilitatea severă sub forma unui rezultat al intensității care depășește 95% dintr-un grup de control sănătos și au constatat că incidența fatigabilității severe variază între 15% la pacienții diagnosticați recent cu cancer mamar și 78% la pacienții aflați în îngrijire paliativă într-o unitate cu paturi⁴⁴. Mendoza *et al.* au constatat că examenele medicale efectuate pe persoane sănătoase clasificau nivelurile de fatigabilitate ca fiind mai reduse decât la pacienții bolnavi de cancer, utilizând o serie de instrumente diferite de fatigabilitate⁴⁵.

Cea de-a doua ediție a Tratatului de medicină paliativă Oxford utilizează conceptul de astenie și constată că fatigabilitatea reprezintă doar una dintre laturile asteniei: „Astenos (în limba greacă) semnifică absența sau pierderea puterii. Astenia cuprinde trei simptome majore diferite: (1) fatigabilitatea sau moleșeala definită ca oboseală rapidă și capacitatea scăzută de a menține performanța; (2) slăbiciune generalizată definită ca o senzație anticipatoare de greutate în inițierea unei anumite activități și (3) oboseală mentală definită ca prezența concentrării mentale afectate, pierderea memoriei și labilitatea emoțională.”⁴⁶.

În cele din urmă, fatigabilitatea nu a fost descrisă ca simptom clinic, ci ca un concept comportamental, unde simptomul face parte dintr-un continuum care se întinde de la oboseală până la epuizare⁴⁷. Aceste etape se referă la tipare comportamentale definite. Neadaptarea va duce la progresarea către epuizare, cel puțin la pacienții cu nivel normal al hemoglobinei.

Aceste diferențe cu privire la conceptele fatigabilității reprezintă un obstacol în calea găsirii unei definiții comune a fatigabilității în Europa. Cu toate acestea, este absolut necesar să se ajungă la un acord cu privire la o definiție de lucru. Definiția de lucru a fatigabilității ar trebui să fie simplă și ar trebui să țină seama de faptul că fatigabilitatea în îngrijirea paliativă este un simptom care ar putea fi cauzat de boala din substrat, de tratamentul acesteia sau de alte comorbidități. În lucrarea de față, se va folosi următoarea definiție de lucru: Fatigabilitatea este un sentiment subiectiv de oboseală, slăbiciune sau lipsă a energiei.

Această definiție corespunde îndeaproape subscalei fatigabilității din chestionarul privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC QLQ-C30 versiunea 3) care se cuantifică pe baza următoarelor trei întrebări: „v-ați simțit slăbit?”, „ați fost obosit?” și „ați avut nevoie de odihnă?”^{48,49}. Această abordare pragmatică facilitează identificarea unor definiții de lucru comparabile în limbi europene diferite, având în vedere că EORTC QLQ-C30 a fost tradus și validat în peste 50 de limbi.

Definiția de lucru nu cuprinde diferențe calitative între fatigabilitatea asociată cancerului și fatigabilitatea în alte contexte, deoarece incapacitatea de a înlătura fatigabilitatea prin odihnă, cât și afectarea funcționării par a fi indicatori ai intensității fatigabilității, mai degrabă decât criterii privind calitatea fatigabilității.

Fatigabilitatea asociată cancerului este considerată de regulă o emoție negativă. Cu toate acestea, un studiu german a arătat că doi din 117 pacienți cu boli cronice au afirmat că au resimțit fatigabilitatea ca pe ceva plăcut⁵⁰.

Definiția de lucru are la bază numai evaluarea subiectivă a pacientului. În prezent, nu este fezabilă o măsurare obiectivă a fatigabilității, deși s-a propus o evaluare obiectivă a stării de slăbiciune ca sub-dimensiune a fatigabilității. Cu toate acestea, deoarece îngrijirea paliativă se concentrează pe starea subiectivă a pacientului, evaluarea subiectivă ar trebui să fie indicatorul pentru tratament.

Pare să existe o suprapunere semnificativă între fatigabilitate și depresie⁵¹. Slăbiciunea și fatigabilitatea se numără printre simptomele predominante ale depresiei și starea de deprimare face adesea parte din dimensiunea afectivă a fatigabilității. Cu toate acestea, există anumite simptome semnalate numai în cazuri de depresie (precum sentimente persistente de lipsă de valoare, gânduri recurente de moarte), în timp ce unele simptome sunt specifice fatigabilității (precum starea generală de rău)⁵¹.

De asemenea, se pare că există anumite zone de suprapunere între fatigabilitate și sindromul de cașexie și anorexie, iar pacienții pot acuza concomitent ambele sindroame⁵². Ca și în cazul depresiei, aceste simptome reprezintă aspecte distincte și ar trebui să se ia măsuri pentru a le evalua și trata separat. Cu toate acestea, s-a sugerat că investigarea grupurilor de simptome care includ fatigabilitatea în locul investigării fatigabilității ca simptom separat poate fi etapa următoare în cercetarea controlului simptomelor^{53,54}.

Patofiziologia fatigabilității

Se presupune că fatigabilitatea primară este legată de prezența în sine a tumorii în sine. Aceasta poate apărea fie prin mecanisme periferice precum depleția energetică, fie prin mecanisme centrale precum dereglarea axei hipotalamice-pituitare-adrenale (HPA) sau a metabolismului serotoninei. Aceste mecanisme pot fi legate în ultimă instanță de nivelurile ridicate ale citochinelor.

Sindroamele simultane asociate cancerului și comorbiditățile precum anemia, cașexia, febra, infecțiile sau dereglările metabolice, precum și sedativele pentru controlul simptomelor pot produce fatigabilitate secundară.

Patofiziologia fatigabilității asociate cancerului nu este pe deplin înțeleasă. La majoritatea pacienților, multe cauze diferite contribuie la dezvoltarea fatigabilității pe parcursul traiectoriei bolii⁵⁵. Pentru o abordare sistematică, grupul de specialiști a sugerat o diferențiere între fatigabilitatea primară, legată probabil de nivelul ridicat al citochinelor, și fatigabilitatea secundară cauzată de sindroamele oncologice concurente sau de sindroamele asociate cancerului și de comorbidități (Figura 1).

În stadiile avansate ale cancerului, există mulți factori care pot contribui la fatigabilitate. Contribuția relativă a fiecărei cauze va fluctua pe parcursul traiectoriei bolii, apărând astfel concepte primare și secundare prea simpliste în practica clinică. Într-o revizuire cantitativă a unui număr de 18 studii cu 1.037 de participanți, s-au constatat corelații pozitive semnificative între fatigabilitate și nivelurile circulatorii ale markerilor inflamatori. Cu toate acestea, 31 din numărul total de 58 de estimări de corelație din aceste studii nu au fost semnificative⁵⁶.

Concentrații ridicate de citochine au fost semnalate în asociere cu fatigabilitatea la pacienții care urmează radioterapie și chimioterapie, cât și la supraviețuitorii cancerului^{57,58}. Cu toate acestea, un alt studiu privind femeile bolnave de cancer uterin care urmează radioterapie externă curativă nu a constatat nicio corelație între intensitatea fatigabilității și nivelurile de interleukină 1 (IL-1) și factorul de necroză tumorală (TNF), constatându-se chiar o corelație negativă între fatigabilitate și nivelul de interleukină 6 (IL-6)⁵⁹.

Este posibil ca simpla evaluare numai a concentrațiilor de citochine circulante să nu fie suficient de sigură. Într-un studiu, niveluri serice semnificativ mai ridicate ale markerilor asociați cu activitate citochină proinflamatoare au putut fi constatate la supraviețuitorii cancerului mamar care prezentau fatigabilitate în comparație cu supraviețuitorii care nu prezentau fatigabilitate. Prin acești markeri s-au numărat antagoniști de receptori IL-1 (IL-1ra), receptor solubil de TNF tip II (sTNF-RII) și neopterin ca măsură a activității macrofage⁶⁰. Într-un studiu au fost confirmate corelațiile semnificative între fatigabilitate și IL-1ra și între fatigabilitate și neopterin⁵⁶. Cu toate acestea, la supraviețuitorii limfoamelor cu niveluri crescute de fatigabilitate la un interval de 4-19 ani de la transplantul de măduvă osoasă nu s-a constatat nicio corelație între intensitatea fatigabilității și nivelurile de citochine sau nivelurile de markeri ai citochinelor⁶¹. Nivelurile ridicate ale factorului de creștere al endoteliului vascular și ale moleculei-1 de adeziune celulară solubilă (sICAM-1) au fost asociate cu fatigabilitate crescută în urma chimioterapiei pe bază de antraciclină la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat⁶².

Patofiziologia fatigabilității primare asociate citochinelor cuprinde atât componente periferice, cât și centrale. Mecanismele periferice pot fi legate de dezechilibrul energetic, precum metabolism muscular modificat, iar mecanismele centrale pot presupune schimbări ale funcției neurale ale axei HPA și ale sistemelor neuronale care stau la baza stării de veghe și fatigabilității³⁸.

Pierderea energiei periferice ca urmare a aportului redus de alimente a fost stabilită ca fiind o cauză a fatigabilității⁶³. Adenosina trifosfat a fost folosită cu efecte benefice în combaterea fatigabilității și cașexiei într-un studiu randomizat controlat⁶⁴, lăsând deschisă discuția dacă creșterea aportului energetic sau stimularea receptorilor purinergici P2 au cauzat efectele. Nu este clar dacă depleția energetică la pacienții oboșiți este în principal o manifestare a cașexiei concomitente.

O altă ipoteză privind fatigabilitatea primară are la bază date din studiile efectuate pe animale care sugerează un circuit reflex cu reducerea tonusului muscular somatic din stimularea vagală a căii aferente. Injectarea intraperitoneală de IL-1β a indus o stare de rău cu un nivel scăzut de activitate și stare de somnolență crescută la șoareci, iar vagotomia abdominală a eliminat sau atenuat această reacție⁶³. Cu toate acestea, dovezile în susținerea acestui reflex inhibitor vago-somatic sunt limitate.

Comparând pacienții cu fatigabilitate asociată cancerului cu voluntari sănătoși, Davis *et al.* au constatat o diminuare a impulsului central la pacienții cu cancer, în timp ce forțele de contractură musculară la nivelul bicepsului au fost similare, iar forțele de contractură post-oboseală au fost chiar mai mari la pacienții cu cancer, indicând un nivel mai scăzut al oboselii fiziologice la pacienții bolnavi de cancer⁶⁵. Aceste rezultate indică o schimbare centrală predominantă drept cauză a fatigabilității asociate cancerului.

A existat ipoteza conform căreia dereglarea axei HPA ar reprezenta un posibil mecanism central al fatigabilității primare. Ritmul diurn al cortizolului s-a modificat subtil, dar semnificativ, la supraviețuitorii cancerului mamar care prezintă fatigabilitate cu o scădere mai puțin rapidă a nivelurilor de cortizol în cursul serii⁶⁶. În comparație cu supraviețuitorii care nu prezintă fatigabilitate, reacția cortizolului la stres a fost anihilată la acest grup de pacienți⁶⁷. Fatigabilitatea poate fi asociată și cu metabolizarea serotoninei în creier. Transportatorul de 5-hidroxitriptamină (5-HT), principalul mecanism de eliminare a 5-HT din spațiul sinaptic este reglat, în sensul creșterii, de niveluri crescute de TNF⁶³.

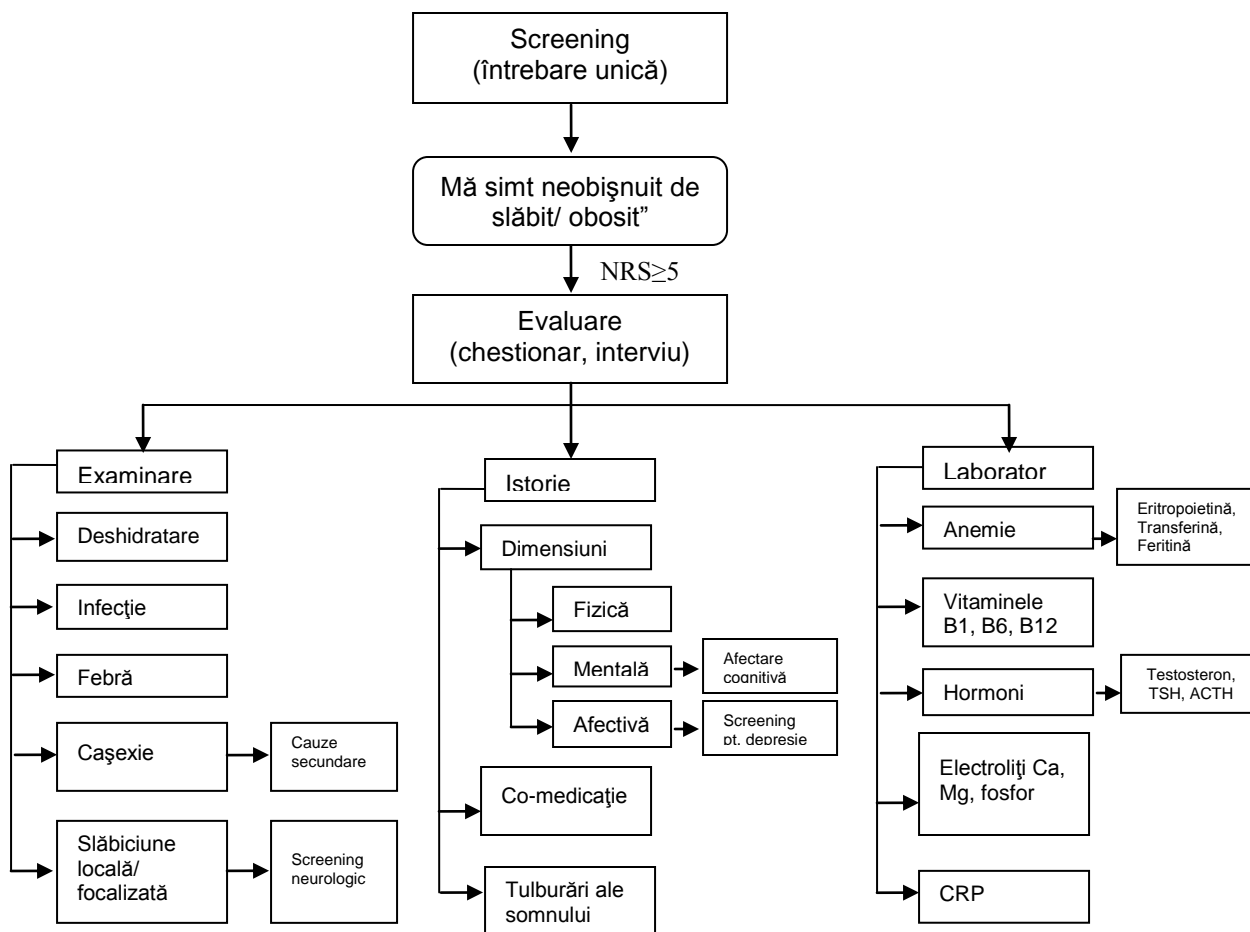


Figura 1 Algoritm diagnosticul fatigabilității la pacienții aflați în îngrijire paliativă.

Sindroamele simultane și comorbiditățile pot epuiza suplimentar resursele reduse de energie și să accentueze senzația de oboseală și de lipsă a energiei. Citochinele proinflamatorii precum IL-1, IL-6, TNF sau interferonul joacă un rol central în patofiziologia cașexiei, anemiei, febrei și infecțiilor, toate acestea putând cauza sau agrava fatigabilitatea (Tabelul 2)⁶⁸.

Cașexia nu este doar rezultatul aportului nutrițional redus, ci a fost corelată în principal cu o modificare profundă a metabolismului, care a dus la creșterea proteolizei la nivelul mușchilor scheletici și sintetizarea ridicată a proteinelor de fază acută în ficat^{69,70}. Implicarea citochinelor în anorexia și cașexia asociate cancerului a fost amplu studiată (revizuri în^{4,69}).

Anemia este fără îndoială o cauză a fatigabilității a pacienții bolnavi de cancer, iar pacienții anemici sunt

mai obosiți decât pacienții fără anemie⁷¹. Nivelurile ridicate de citochine reduc secretarea de eritropoietină și blochează reacția eritropoietinei la anemia asociată cancerului. Tratatul anemiei cu eritropoietină poate avea ca rezultat ameliorarea fatigabilității (revizuit în⁶). Cu toate acestea, având în vedere că asocierea dintre nivelul hemoglobinei și intensitatea fatigabilității este redusă, s-a avansat ipoteza conform căreia funcționalitatea afectată a hemoglobinei în locul doar a nivelurilor mai scăzute poate fi cauza fatigabilității⁷². Cu toate acestea, la investigarea disocierii oxihemoglobinei ca indicator pentru funcționarea hemoglobinei nu s-au constatat diferențe între pacienții bolnavi de cancer și cei sănătoși.

Tabelul 2 Parametri de laborator pentru diagnosticarea diferențiată a fatigabilității

Comorbidități	Parametru	
Anemie	Hemoglobină, transferină, feritină, fier, eritropoietină	
Electroliti	Calciu (și albumină), magneziu, fosfat	
Disfuncții organice	Creatinină, bilirubină	
Hipotiroidie	TSH, T3 și T4 liber	
Infecție	Număr de leucocite, proteină C reactivă	
Hormoni	ACTH, cortizol, testosteron liber, melatonină	Cortizolul necesită un profil de 24h
Deficiență de vitamine	Vitamina B1, vitamina B6, vitamina B12	
Încărcarea cu citochine	Interleukină 1, interleukină 6, TNF- α (factor de necroză tumorală)	Markerii pentru încărcarea crescută cu citochine ar putea fi mai adecvați decât citochinele în sine: antagonistul de receptor IL-1 (IL-1ra), receptorul solubil de TNF tip II (sTNF-RII) și neopterin (markerul activității macrofage)

Alte tulburări metabolice precum hipotiroidie, hipogonadism⁷³, deshidratare și tulburări electrolitice precum hipercalcemie, insuficiență hepatică, cardiacă sau renală, tulburări ale somnului, anxietate și stres emoțional pot contribui la fatigabilitatea asociată cancerului⁷⁴, iar tratarea acestor cauze poate ameliora considerabil fatigabilitatea. Noile terapii antineoplastice pot fi asociate cu cauzele noi ale fatigabilității secundare. Hipomagneziemia în urma tratamentului antineoplastic cu cetuximab, un anticorp monoclonal al receptorului factorului de creștere epitelială, a fost prezentată de curând ca fiind o cauză a fatigabilității secundare^{75,76}. Depresia a fost asociată cu fatigabilitatea, iar fatigabilitatea se numără printre principalele simptome ale depresiei grave⁷⁷. De asemenea, fatigabilitatea poate fi agravată de alte simptome asociate cancerului sau tratamentului. La un grup de supraviețuitori ai cancerului mamar, fatigabilitatea a fost în mare parte asociată cu dispnee, somn insuficient și depresie, aceste trei variabile reprezentând un total de 46% din variabilitatea fatigabilității⁷⁸.

Multe medicamente cu proprietăți sedative folosite de regulă în îngrijirea paliativă, precum analgezicele opioide, benzodiazepinele, antidepresivele sau anticonvulsivantele pot contribui la intensitatea fatigabilității.

La fel ca în cazul cancerului, fatigabilitatea și tulburările de somn au cauze multiple la majoritatea pacienților infectați cu HIV și bolnavi de SIDA³⁰. Nivelurile crescute de IL-1 și TNF cauzate de infectarea cu HIV pot duce la tulburări ale somnului și fatigabilitate (revizuit în⁷⁹). Tratamentul antiviral cu citochine poate accentua semnificativ fatigabilitatea⁸⁰⁻⁸³. Anemia⁸⁴ dereglarea hormonului de creștere⁸⁵ sau hipotiroidia⁸⁶ au fost de asemenea implicate în patofiziologia fatigabilității asociate cu HIV.

În timp ce s-au efectuat anumite cercetări în domeniul patofiziologiei cașexiei cardiace⁸⁷, există foarte puține studii privind patofiziologia fatigabilității la pacienții cu insuficiență cardiacă. Pierderea masei musculare scheletice asociate cașexiei poate contribui la fatigabilitatea acestor pacienți. Forța musculară și rezistența scăzută a fost corelată cu schimbări histologice și metabolice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică⁸⁸. Aceste schimbări par să fie cauzate de dezechilibre ale factorilor anabolici și catabolici. Cauza acestei schimbări nu este clară, dar poate fi atribuită presiunii hemodinamice continue ca urmare a perfuziei periferice scăzute. Fatigabilitatea poate fi accentuată de ergoreflexul derivat din stimularea metabolică a ergoreceptorilor în mușchi care duce la creșterea ventilației și a activității sistemului simpatic după exercițiu fizic.

Fatigabilitatea în boala cronică progresivă a fost de asemenea descrisă ca făcând parte din starea de rău indusă de citochine împreună cu alte simptome precum pierderea poftei de mâncare, insomnie, febră și articulații dureroase⁸⁹. Aceasta pare să fie o reacție de adaptare fiziologică care reorganizează prioritățile pentru a facilita recuperarea în urma unei infecții. Starea de rău cronic ca urmare a activării prelungite necorespunzătoare a sistemului imunitar poate oferi o explicație pentru fatigabilitatea cronică într-o gamă largă de boli cronice care variază de la boala Alzheimer la accident vascular cerebral.

Evaluarea fatigabilității

Toți autorii par să recunoască o dimensiune fizică și una cognitivă.

Starea de slăbiciune pare a fi o parafrază utilă pentru dimensiunea fizică, iar oboseala pentru dimensiunea cognitivă. Anchetele referitoare la fatigabilitate ar trebui să cuprindă întrebări despre starea de slăbiciune și oboseală precum „Vă simțiți neobișnuit de obosit sau slăbit? sau „Cât de slăbit sunteți?” / „Cât de obosit sunteți?”.

Ar trebui utilizate chestionare specifice multidimensionale în proiectele de cercetare a fatigabilității.

Evaluarea fatigabilității ar trebui să se bazeze pe autoevaluarea subiectivă a pacientului, înlocuită de estimările îngrijitorilor sau ale personalului medical dacă autoevaluarea nu este posibilă. La fel ca și în cazul definirii fatigabilității, pentru evaluare au fost propuse diferite abordări. Fatigabilitatea poate fi privită ca un simptom izolat, un grup de simptome sau ca un sindrom clinic. Pentru abordarea ca simptom izolat au fost propuse scale unidimensionale („obosiți fără motiv?”). Pentru abordarea ca grup de simptome au fost validate liste de întrebări și chestionare care abordează dimensiuni multiple (revizuit în⁹⁰, Tabelul 3). Pe baza abordării ca sindrom clinic, medicul trebuie să evalueze fatigabilitatea utilizând o listă de întrebări alcătuită conform definiției ICD-10.

Pentru abordarea ca grup de simptome au fost elaborate multe instrumente. Unele dintre acestea sunt destul de lungi, precum Evaluarea Funcțională a Terapiei Oncologice – Oboseala (FACT-O)⁹¹ care conține 47 de itemi (deși subscala de fatigabilitate cu 13 itemi poate fi utilizată ca un chestionar de sine stătător). Inventarul fatigabilității Piper a fost de curând scurtat la 22 de itemi⁹². Inventarul fatigabilității multidimensionale a fost construit din 20 de itemi⁹³. Unele instrumente precum subscala de fatigabilitate a FACT nu acoperă diferitele dimensiuni ale fatigabilității. Inventarul succint al fatigabilității (BFI) a fost alcătuit asemănător cu inventarul succint al durerii. Acesta evaluează severitatea și afectarea activității cauzate de fatigabilitate utilizând doar 9 întrebări. Cu toate acestea, BFI tratează o singură dimensiune, descrisă ca „severitatea” fatigabilității⁴⁵. EORTC QLQ-C30 cuprinde o subscală privind fatigabilitate cu trei itemi⁴⁸.

Chestionarele EORTC și FACT privind calitatea vieții și BFI sunt disponibile în multe limbi.

Cu toate că nu există o definiție a fatigabilității general acceptată, aceasta este recunoscută la scară largă ca un construct multidimensional. Glaus a descris dimensiunea fizică, cognitivă și afectivă a fatigabilității asociate cancerului^{94,95}. Alți autori au descris interferarea cu funcționarea, vigoarea, starea de spirit, activitatea redusă, motivarea redusă sau suferința cauzată de oboseală ca dimensiuni suplimentare ale fatigabilității asociate cancerului, de obicei în legătură cu dezvoltarea instrumentelor de evaluare (Tabelul 3).

Toți autorii par să recunoască o dimensiune fizică și una cognitivă. Starea de slăbiciune pare a fi o parafrază utilă pentru dimensiunea fizică, iar oboseala pentru dimensiunea cognitivă.

Cu toate acestea, probleme semantice împiedică discuțiile cu privire la definiții și instrumente de evaluare. Cuvântul „fatigue” există numai în limbile engleză și franceză, dar nu și în alte limbi europene (Tabelul 4).

În toate țările europene, fatigabilitatea a fost folosită frecvent în cercetarea oncologică, iar evaluarea fatigabilității a fost introdusă în multe studii oncologice. Cu toate acestea, nu este clar cât de multe explicații despre fatigabilitate primesc pacienții și dacă conceptul de „fatigue” este înțeles de pacienții care nu vorbesc nativ limba engleză sau franceză. Chiar dacă medicul oncolog sau specialistul în îngrijire paliativă înțelege corect conceptul de „fatigue”, este posibil ca acesta să nu poată transfera aceste cunoștințe și înțelegerea conceptului unui pacient care nu este familiarizat cu conceptul în cauză. Pacienții care nu au fost cooperați în cercetări oncologice află doar rar despre „fatigue”.

Traducerea termenului de „fatigue” în alte limbi în care acesta nu este folosit în mod curent nu este simplă. Glaus *et al.* au afirmat că pentru pacienții vorbitori de limbă germană, „fatigue” s-ar traduce prin „Ermüdung” sau „Ermüdbarkeit”, iar „Müdigkeit” ar fi mai degrabă echivalentul cu „osteneală”³⁹. Și alte limbi europene pot avea probleme similare cu traducerea termenului.

Chiar dacă traducerea se face cu suficientă atenție, este posibil ca termenii echivalenți din alte limbi să nu acopere întotdeauna dimensiunile diferite ale fatigabilității. Trebuie să se acorde atenție ca chestionarele traduse să acopere aceleași dimensiuni ca și versiunile originale. Pacienții care au luat parte la un studiu german de validare au asociat în mod clar fatigabilitatea mai mult cu zonele cognitive și afective decât cu epuizarea fizică și punctele de întrerupere pentru oboseala cea mai gravă au diferit în versiunile în limbile germană și engleză ale BFI⁵⁰. Se presupune că traducerea termenului de „fatigue” în alte limbi va întâmpina diferențe și probleme similare.

Grupul de specialiști recomandă o evaluare diferențiată a fatigabilității în funcție de context. Screeningul fatigabilității în contexte nespecializate precum secții de oncologie sau cabinete ale medicilor de familie ar trebui să se efectueze pe baza întrebărilor

unice precum „Vă simțiți neobișnuit de obosit sau slăbit?”.

Screeningul în cadrul serviciilor specializate precum unitățile de îngrijire paliativă ar trebui să cuprindă întrebări privind starea de slăbiciune și oboseală ca fiind cele două dimensiuni principale ale fatigabilității în cadrul evaluării inițiale și la controalele periodice de monitorizare. Sistemele de documentare precum scorul de evaluare a simptomelor Edmonton (modificat)⁹⁶ sau sistemul de documentare minimală⁹⁷ care cuprind starea de slăbiciune și oboseală sunt recomandate pentru uzul de rutină în cadrul serviciilor specializate. Pacienții cu scoruri mari (slăbiciune/oboseală severă, NRS ≥ 5) ar trebuie să beneficieze de atenție deosebită pentru a se identifica cauzele reversibile ale fatigabilității sau pentru a se identifica suferința asociată cu oboseala percepută. Dacă fatigabilitatea este un sindrom prioritar pentru îngrijire, pacienților li se poate solicita să completeze un chestionar standard multidimensional sau (preferabil) să fie intervievați pentru a evalua domeniile și aria de aplicabilitate a disfuncției.

Proiectele de cercetare a fatigabilității ar trebui să urmeze o abordare mai detaliată. Chestionarele specifice, precum BFI sau subscala de anemie și oboseală a FACT ar trebui completate la începutul studiului, înainte și după intervenții și la finalizarea studiului.

Afectarea funcției cognitive poate împiedica autoevaluarea pe baza chestionarelor standard. Pacienții care prezintă o afectare ușoară a funcției cognitive vor fi capabili să autoevalueze fatigabilitatea pe baza scalelor de categorii simple, dar este posibil ca pacienții care prezintă o afectare moderată sau severă a funcției cognitive să nu poată efectua această autoevaluare. La acești pacienți, grupul de specialiști recomandă ca evaluarea fatigabilității să se efectueze de către îngrijitori sau personal, ținând cont de faptul că îngrijitorii tind să supraestimeze, iar personalul tinde să subestimeze severitatea fatigabilității.

De asemenea, este posibil ca și copiii să nu fie în măsură să autoevalueze fatigabilitatea pe baza scalelor standard sau a chestionarelor. La fel ca în cazul

evaluării durerii, copiii de vârstă școlară și adolescenții vor fi de regulă în măsură să utilizeze aceleași instrumente de evaluare a fatigabilității ca și adulții, însă copiii de vârstă mai fragedă le va lipsi capacitatea de a gândi abstract, necesară pentru scalele de evaluare. Până în prezent nu s-au elaborat instrumente pentru evaluarea fatigabilității la copii. La acești copii, grupul de specialiști recomandă ca evaluarea să fie efectuată de către părinți sau de către personal pe baza observațiilor comportamentale, precum schimbări ale perioadelor de somn/ veghe, somnolență frecventă, lipsa continuă a interesului sau dificultăți de concentrare.

Dimensiunea cognitivă a fatigabilității poate fi testată pe baza testelor psihomotorii precum „finger tapping” (bătăi cu degetul) sau a unor metode mai complexe precum bateria utilizată pentru evaluarea capacității de conducere⁹⁸. Aceste teste vor avea însă o valoare limitată în contextul îngrijirii paliative, deoarece afectarea funcției cognitive sau fizice va împiedica participarea mării majorități a pacienților la aceste teste.

Încercarea de a evalua dimensiunea fizică a fatigabilității prin măsuri obiective, de exemplu cu ajutorul unui ergometru, nu a avut rezultate bune la pacienții cu cancer în stadiu avansat. Cu toate acestea, în cadrul unor studii clinice sunt evaluate în prezent instrumente electronice mai noi de măsurare a activității fizice. Cu ajutorul instrumentelor care înregistrează schimbările posturale și alte aspecte ale activității fizice, se pot obține informații despre nivelul activității pacienților într-un mediu de îngrijire paliativă. Acestea pot reprezenta începutul unei treceri de la autoevaluarea subiectivă a pacientului la o evaluare mai complexă pe baza evaluării subiective a afectării împreună cu informații obiective privind activitatea fizică și cognitivă.

Tratarea fatigabilității

Dacă este posibil, cauzele secundare ale fatigabilității ar trebui tratate cauzal. În prezent, tratamentul cauzal al fatigabilității primare cu metode farmacologice bazate pe anti-citochine sau antiinflamatoare este în curs de investigare, deși aceste abordări nu prezintă nici rezultate promițătoare, niciun raport favorabil risc-beneficii.

Tabelul 4 Echivalentele lingvistice în diferite limbi europene ale termenului „fatigue”

Limba	„Fatigue”	Alte traduceri
Engleză (britanică)	Fatigue	
Franceză	Fatigue	
Italiană	Stanchezza	Oboseală?
Germană	Ermüdbarkeit, Ermattung	Epuizare?
Elvețiană	Müde, Bedusselt	
Portugheză	Fraqueza, Cansaço, Fatiga	Slăbiciune, oboseală
Norvegiană	Trøtt	
Irlandeză (galeză)	Buibheast	

Majoritatea pacienților vor avea nevoie de tratament simptomatic al fatigabilității prin intervenții farmacologice și/ sau non-farmacologice.

În ultima etapă a vieții, fatigabilitatea poate oferi pacientului protecție și ocrotire de suferință, iar tratarea fatigabilității poate fi dăunătoare. Identificarea

momentului exact în care tratarea fatigabilității nu mai este indicată este importantă pentru a putea înlătura suferința la sfârșitul vieții.

Marea majoritate a pacienților care prezintă fatigabilitate asociată cancerului nu beneficiază de tratament adecvat. În cadrul unei anchete efectuate în rândul pacienților care urmează chimioterapie sau radioterapie, numai 27% au declarat că medicul oncolog le-a recomandat tratament împotriva fatigabilității¹. Pe de o parte, procentul acesta scăzut poate fi pus pe seama neraportării fatigabilității de către pacienți, dar și pe seama capacităților și cunoștințelor insuficiente ale medicilor.

Tratarea cauzei care stă la bază nu ar trebui întreprinsă la pacienții cu fatigabilitate secundară (Figura 2). Stadiul bolii și speranța de viață trebuie avute în vedere pentru a echilibra posibilele riscuri cu potențialele beneficii ale terapiei cauzale.

Având în vedere posibilul rol al citochinelor în patofiziologia fatigabilității, s-ar putea ca abordările farmacologice care vizează concentrațiile excesive de citochine să aibă un rol al lor. Talidomida, ca antagonist de TNF, a fost recomandată ca tratament al cașexiei în cancer^{4,99} și SIDA¹⁰⁰. Talidomida a prezentat efecte benefice asupra pierderii în greutate și calității vieții în cadrul unui mic studiu randomizat efectuat pe pacienții bolnavi de cancer care prezintă cașexie¹⁰¹. Însă pentoxifilinul, antagonistul citochinei, nu a prezentat efecte semnificative asupra cașexiei în studiile randomizate efectuate pe pacienții cu HIV¹⁰² sau cancer¹⁰³. Talidomida, pentoxifilinul sau alte medicamente implicate în sinteza citochinelor, precum rolipram, nu au fost utilizate încă în studiile clinice ale fatigabilității, iar sedarea, ca unul dintre efectele secundare principale ale talidomidei, face improbabilă folosirea acestuia pentru tratarea fatigabilității. Nu s-au semnalat modificări ale fatigabilității în cadrul studiilor randomizate privind talidomida pentru cașexia în cancer¹⁰¹. La majoritatea pacienților, tratamentul cauzal al fatigabilității primare și secundare nu va fi destul de eficient sau va necesita prea mult timp. La acești pacienți, ar trebui avută în vedere administrarea tratamentului simptomatic. Tratamentul simptomatic ar trebui să cuprindă intervenții farmacologice și non-farmacologice.

Grupul de specialiști a luat în discuție nevoia de tratament în funcție de stadiul bolii pacientului. Nu ar trebui să se piardă din vedere faptul că spre sfârșitul vieții oboseala ar putea fi considerată o reacție „normală”, care îl apără și îl protejează pe pacient de suferință și facilitează trecerea de la viață la moarte. În ultimele ore și zile de viață, tratarea eficientă a fatigabilității ar putea duce la revenirea la experiența dramatică a bolii atunci când sedarea, slăbiciunea și pierderea emoțională sunt reduse. Identificarea momentului în care tratarea fatigabilității nu mai este indicată este importantă pentru a înlătura suferința de la sfârșitul vieții.

Tratarea fatigabilității secundare

Tratarea anemiei cu agenți eritropoietici crește eficient nivelul hemoglobinei ameliorând astfel fatigabilitatea, dar, de regulă, speranța de viață a pacienților aflați în îngrijire paliativă este prea scurtă pentru a putea aplica această opțiune.

Eficiența tratamentelor împotriva cașexiei, depresiei, dezechilibrului hidroelectrolitic, a febrei sau infecțiilor asociate fatigabilității nu a fost investigată, dar ar trebui avută în vedere la pacienții care prezintă fatigabilitate provocată de aceste cauze de bază.

Unele cauze ale fatigabilității secundare, precum anemia, depresia, infecția, deshidratarea, malnutriția, hipercalcemia, hipomagneziemia sau tratamentul cu opioide sau alte sedative pot fi tratate, iar tratamentul cauzal eficient ar trebui să înlătore fatigabilitatea.

Tratarea anemiei cu agenți eritropoietici precum eritropoietina sau darbepoetina alfa se află de puțin timp în centrul interesului oncologiei. Fatigabilitatea a fost identificată ca simptomul predominant al anemiei, iar tratamentul cu agenți eritropoietici a fost canalizat în special spre înlăturarea fatigabilității asociate cancerului și tratamentului oncologic¹⁰⁴. Studiile randomizate privind darbepoetina⁷¹ și eritropoietina^{7,105} au prezentat în mod constant niveluri scăzute ale fatigabilității cu concentrații crescute de hemoglobină. Și alte studii au confirmat eficacitatea agenților eritropoietici^{6,106}.

Tratamentul anemiei se recomandă pacienților bolnavi de cancer cu niveluri ale hemoglobinei sub 12g/dL¹⁰⁷. Însă efectele tratamentului cu eritropoietină pot apărea într-un interval de până la 12 săptămâni și mulți pacienți aflați în îngrijire paliativă nu au o speranță de viață atât de mare. Având în vedere, de asemenea, costul ridicat al tratamentului cu eritropoietină și potențialele complicații precum tromboza sau aplazia eritrocitară, nu este deloc surprinzător faptul că medicii specializați în îngrijire paliativă utilizează rar agenții eritropoietici.

Grupul de specialiști a fost de acord că transfuziile de sânge pot crește eficient nivelurile de hemoglobină și pot fi indicate pentru pacienții aflați în îngrijire paliativă care suferă de fatigabilitate asociată anemiei. Efectele transfuziilor de sânge sunt de scurtă durată și trebuie adesea repetate, uneori de mai multe ori pe săptămână. Potențialele complicații asociate transfuziei și eforturile financiare și de resurse considerabile fac ca transfuzia de rutină să nu fie adoptată ca primă opțiune de tratament. Cu toate acestea, la anumiți pacienți, transfuziile de sânge repetate pot juca un rol în gestionarea situației.

Tabel 3 Instrumente de evaluare a fatigabilității în îngrijirea paliativă

Instrument	Itemii	Exemplu	Scale	
EORTC QLQ C30 V2.0 ¹⁷⁶	Treizeci de itemi, printre care trei întrebări despre oboseală	Ați simțit nevoia de odihnă? V-ați simțit slăbit? Ați fost obosit?	VRS în patru trepte: deloc, un pic, destul de mult, foarte mult	Tradus și validat în multe limbi.
FACT – An și F ⁹¹	Treisprezece itemi (FACT -F), șapte itemi (FACT -An), utilizate împreună cu cele 27 de itemi ale FACT -G	Mă simt obosit. Mă simt slăbit din toate punctele de vedere. Sunt frustrat deoarece sunt prea obosit să fac lucrurile dorite.	NRS în cinci trepte: 0, deloc; 4, foarte mult	Tradus și validat în multe limbi.
Scala oboselii Piper ⁹²	Douăzeci și șapte de itemi, comportamental/gravitate (șase itemi), semnificație afectivă (cinci itemi), senzorial (cinci itemi), cognitiv/stare (șase itemi), cinci itemi suplimentare	În ce măsură vă provoacă suferință oboseala pe care o simțiți acum? În ce măsură vă simțiți acum vivace/ apatic?	Scale cu formulări adjectivale (22 de itemi), întrebări deschise (cinci itemi)	Numai în limba engleză
BFI ⁴⁵	Zece itemi, intensitate (trei itemi) afectare (șase itemi)	V-ați simțit neobișnuit de obosit sau epuizat în ultima săptămână? (da, nu) Vă rugăm să cuantificați oboseala (starea de sfârșeală), încercuind unul dintre numerele care descrie cel mai bine oboseala din prezent.	NRS în unsprezece etape: 0, deloc obosit; 10 oboseală maximă	Limbile engleză, germană și japoneză, celelalte traduceri sunt în curs de validare
Inventarul simptomelor fatigabilității ^{177,178}	Treisprezece itemi, intensitate (patru itemi), durată (două itemi); afectarea funcționării (șapte itemi)	Clasificați nivelul oboselii în ziua în care v-ați simțit cel mai obosit în săptămâna anterioară. Clasificați cât de mult v-a afectat oboseala nivelul general de activitate în săptămâna anterioară.	NRS în unsprezece etape: 0, deloc obosit; 10 oboseală maximă	Versiunile în limba engleză și italiană
Inventarul multidimensional al simptomelor fatigabilității ¹⁷⁹	Optzeci și trei de itemi, versiunea scurtă cu treizeci de itemi (testată în prezent), dimensiunea generală (șase itemi), dimensiunea fizică (șase itemi), dimensiunea emoțională (șase itemi), dimensiunea mintală (șase itemi), vigoare (șase itemi)	Mă simt apatic Îmi simt brațele slăbite Mă simt încordat	VRS în cinci etape: deloc, puțin, moderat, destul de mult, extrem	Versiunile în limbile engleză, estonă, finlandeză, franceză canadiană, ebraică și lituaniană
Inventarul fatigabilității multidimensionale ⁹³	Douăzeci de itemi, oboseală generală, oboseală fizică, activitate redusă, motivare redusă, oboseală mintală	Mă simt în bună formă fizică Mă simt în stare să fac puține lucruri Mă simt foarte activ	Scala Lickert în șapte etape: 1, da, este adevărat; 7, nu, nu este adevărat	Versiunile în limbile engleză, olandeză, franceză, germană, daneză și suedeză
Chestionarul de evaluare a fatigabilității ⁹³	Douăzeci și trei de itemi, intensitate (trei itemi), dimensiunea fizică (11 itemi) dimensiunea afectivă (cinci itemi) dimensiunea cognitivă (trei itemi) probleme cu somnul (un item)	Simțiți o stare de slăbiciune, pierdere a puterii? Aveți dificultăți de concentrare? Vă simțiți trist?	VRS în patru etape: deloc, un pic, destul de mult, foarte mult; VAS pentru intensitate: nu m-am simțit deloc neobișnuit de obosit – m-am simțit extrem de obosit, epuizat	Versiunile în limbile engleză și germană
„Obosesc fără motiv” ¹⁸⁰	Un singur item	Obosesc fără motiv	VRS în patru etape (deloc sau o mică parte din timp până la mult sau tot timpul)	Numai versiunea în limba engleză
Scala fatigabilității Rhoten ¹⁸¹	Un singur item		NRS în zece itemi (0, nu sunt obosit, energic; 10 epuizare totală)	

VRS = Scală de clasificare verbală
 NRS = Scală de clasificare numerică
 VAS = Scală vizuală analogă

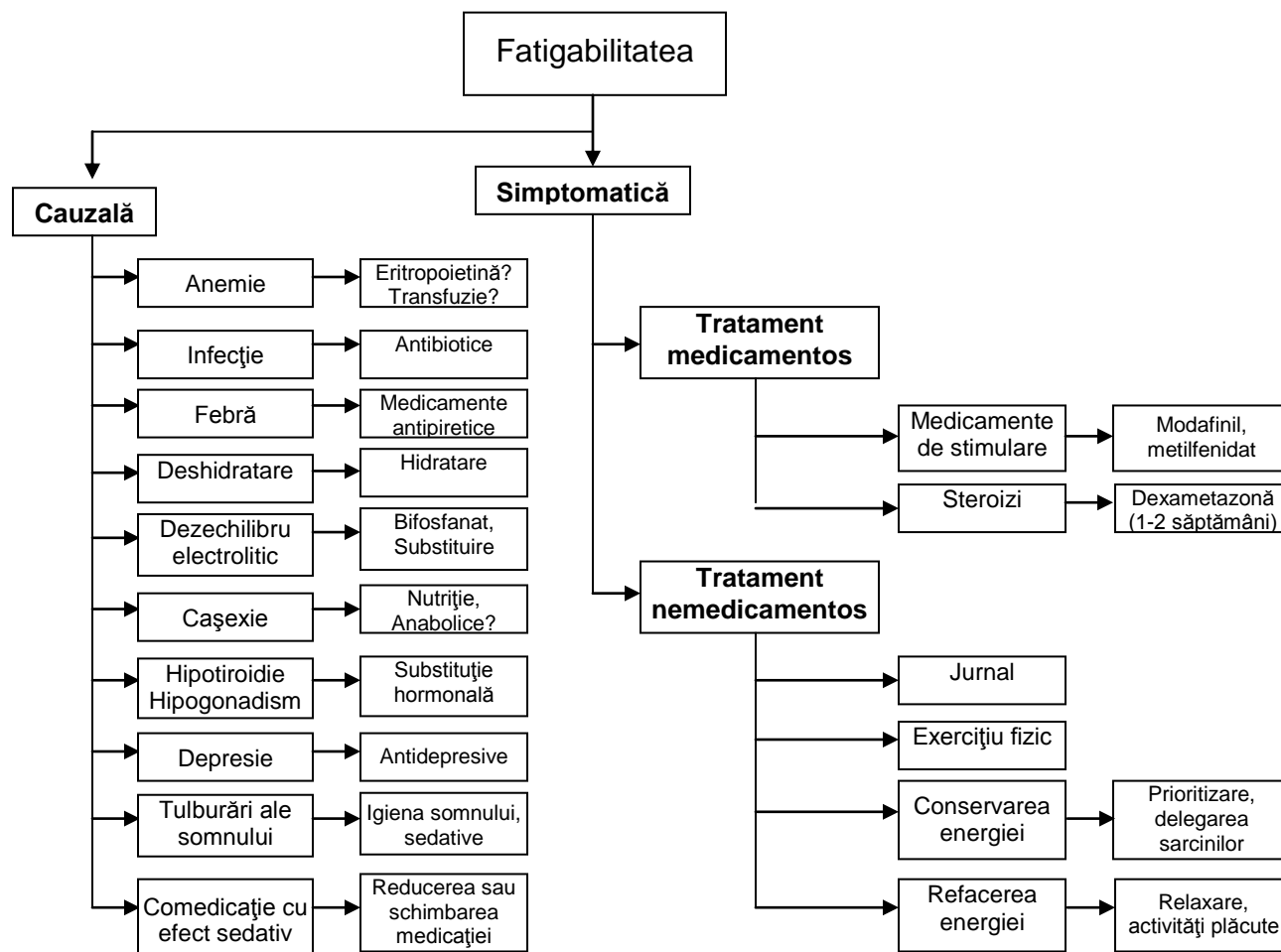


Figura 2 Algoritmul tratării fatigabilității la pacienții aflați în îngrijire paliativă

La fel ca și în cazul transfuziilor de sânge, nu există studii clinice privind tratarea altor cauze secundare ale fatigabilității, chiar dacă orientările publicate subliniază importanța terapiei cauzale ori de câte ori aceasta este posibilă^{74,108}.

Administrarea antibioticelor a fost uneori considerată controversată în îngrijirea paliativă. La acești pacienți, infecțiile nu sunt tratate întotdeauna cu antibiotice. Unele programe de îngrijire paliativă nu susțin administrarea de antibiotice acestor pacienți, în timp ce altele le utilizează cu scopul de a controla simptomele. Grupul de specialiști a afirmat că tratarea febrei sau a infecțiilor cu medicamente antipiretice sau antibiotice poate fi indicată pentru tratarea afecțiunilor asociate fatigabilității.

Sindromul cașexie-anorexie (CAS) a fost intens cercetat în ultimii ani. Cu toate acestea, strategiile de tratament eficiente sunt în continuare limitate. Doar creșterea aportului caloric nu pare să amelioreze CAS. Suplimentarea nutrițională cu acizi grași polinesaturați antiinflamatori sau cu acid eicosapentaenoic pare

benefică în studiile preclinice și în faza II a studiilor (revizuit în¹⁰⁹). Cu toate acestea, trei studii randomizate recente nu au reușit să demonstreze efecte benefice la pacienții cu CAS¹¹⁰⁻¹¹². În câteva studii randomizate¹¹³⁻¹¹⁵, s-a demonstrat că acetatul de megestrol îmbunătățește pofta de mâncare în comparație cu placebo și într-un alt studiu¹¹⁶ în comparație cu dronabinolul. În unele din aceste studii, s-a constatat și o îmbunătățire a calității vieții. Cu toate acestea, aceste studii randomizate nu au reușit să identifice beneficii în favoarea fatigabilității¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Ciproheptadina, sulfatul de hidrazină și canabinoidele au fost toate sugerate ca tratamente pentru anorexie, însă în urma studiilor clinice nu s-au constatat beneficii pentru apetit sau nivelul energetic (revizuit în^{119,120}). Un studiu randomizat realizat în rândul pacienților cu cancer în stadiu avansat a demonstrat că corticosteroizii cresc pofta de mâncare și activitatea zilnică, dar nu au efecte asupra oboselii subiective¹²¹. În urma tratamentului îndelungat cu corticosteroizi, rezistența la insulină (care agravează cașexia), miopatia proximală (care provoacă slăbirea mușchilor) și riscul

ridicat de infecții (și activitatea citochinelor) pot agrava fatigabilitatea.

Date recente din studiile efectuate pe animale au propus antagoniștii receptorilor beta2, clenbuterol și formoterol, ca potențiale instrumente terapeutice pentru CAS, probabil via un efect inhibitor asupra sistemului proteolitic dependent de ubiquitina ATP al mușchilor scheletici¹²². Inhibitorii de prostaglandină, precum celecoxib, par de asemenea să amelioreze starea de fatigabilitate la modelul animal¹²³, iar studiile clinice sunt în derulare. Cu toate acestea, beneficiile acestor medicamente pentru combaterea fatigabilității nu au fost încă investigate.

Așa cum s-a menționat anterior, există o suprapunere considerabilă între depresie și fatigabilitate la pacienții cu cancer în stadiu avansat, iar tratamentul cu antidepressive poate înlătura fatigabilitatea la pacienții bolnavi de cancer care prezintă depresie gravă. Cu toate

Tratamentul simptomatic nonfarmacologic

Exercițiile aerobice ameliorează eficient fatigabilitatea la pacienții care urmează tratament oncologic.

Alte intervenții nonfarmacologice au fost analizate mai puțin detaliat. Strategiile de conservare și refacere a energiei pot fi utile și ar trebui să se ofere consiliere pentru utilizarea acestor strategii.

Printre opțiunile de tratament nonfarmacologic se numără oferirea de informații, ținerea unui jurnal, planificarea consumului energetic și exercițiul fizic. Majoritatea pacienților va încerca să combată starea de epuizare și de oboseală cu perioade îndelungate de odihnă¹²⁶. Această abordare poate fi chiar încurajată de cadrele medicale. Un studiu britanic a arătat că sfatul cel mai des întâlnit pentru combaterea fatigabilității este mai multă odihnă și relaxare¹²⁷. Cu toate acestea, se întâmplă adesea ca odihna să nu readucă starea de energie, iar reducerea continuă a activității fizice va crește chiar gradul de fatigabilitate. Consilierea cu privire la strategiile de abordare ar trebui să reprezinte o intervenție eficientă la acești pacienți.

Efectul exercițiului fizic asupra pacienților bolnavi de cancer a fost analizat în multe studii clinice. Mai multe studii și meta-analize au produs dovezi puternice pentru faptul că exercițiile aerobice vor reduce nivelurile de fatigabilitate la supraviețuitorii cancerului și la pacienții care urmează tratament oncologic^{128,129}. Studiile recente se declară în favoarea utilizării antrenamentului de rezistență sau a exercițiilor „anabolice”¹³⁰. Majoritatea studiilor au vizat însă pacienții cu cancer mamar și cu o stare generală bună. Există puține informații privind pacienții cu cancer în stadiu avansat sau cu o stare generală precară. Un program de exercițiu fizic în grup de 50 de minute organizat de două ori pe săptămână timp de șase săptămâni a redus fatigabilitatea la pacienții bolnavi de cancer cu speranță de viață limitată¹³¹. Grupul de specialiști a afirmat că acești pacienți pot beneficia de pe urma antrenamentului fizic, dar că antrenamentul ar trebui adaptat la capacitățile reduse ale pacienților, de exemplu exercițiile de ridicare la marginea patului de câteva ori pe zi pot fi

acestea, într-un studiu randomizat controlat, paroxetina nu a dus la diminuarea fatigabilității la pacienții cu cancer mamar care urmau chimioterapie, chiar dacă depresia s-a redus semnificativ în comparație cu placebo¹²⁴. Sedarea poate fi un efect secundar al terapiei antidepressive, contracarând orice potențiale efecte asupra fatigabilității.

Ar trebui tratate de asemenea și alte cauze ale fatigabilității, precum hipotiroidie, deshidratare, dezechilibre electrolitice (de exemplu hipercalemia sau hipomagneziemia) sau alte tulburări metabolice, chiar dacă există puține dovezi din studiile randomizate cu privire la eficacitatea acestor tratamente. În cadrul unui studiu randomizat care a comparat 1000 versus 100 ml de soluție salină administrată subcutanat, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între grupe în ceea ce privește ameliorarea fatigabilității¹²⁵.

considerate exerciții adecvate pentru un pacient care este ținut la pat.

Alte intervenții nonfarmacologice au fost investigate mai puțin aprofundat. Intervenția prin somn a fost investigată la pacienții cu cancer mamar. Pacienții au fost în măsură să aibă un program de somn normal și să gestioneze fatigabilitatea pe durata chimioterapiei¹³² prin utilizarea unui plan personalizat de promovare a somnului format din patru componente: igiena somnului, terapia prin relaxare, controlul stimulilor și tehnici de restricționare a somnului.

Alte recomandări din orientările privind fatigabilitatea s-au referit la ținerea unui jurnal cu privire la activitățile zilnice și la fatigabilitate și consilierea cu privire la principiile de conservare a energiei. Conservarea energiei ar trebui să cuprindă planificarea activităților zilnice cu prioritizarea activităților. Pacienții ar trebui să învețe să facă lucrurile cele mai importante atunci când nivelul energiei este cel mai ridicat și să delege celorlalți sarcinile mai puțin importante^{11,37,74}.

Acest lucru ar trebui susținut prin strategii de refacere a energiei, precum asigurarea odihnei și nutriției corespunzătoare, reducerea nivelului de stres prin meditație sau relaxare și participarea la activități plăcute.

Au fost utilizate și alte intervenții nonfarmacologice pentru tratarea fatigabilității la pacienții care urmează tratament oncologic. S-au publicat studii clinice privind utilizarea aromaterapiei și masajului¹³³, psihoterapiei¹³⁴, terapiei de relaxare¹³⁵ sau participarea în grupuri de suport^{136,137}. Chiar și atunci când aceste studii nu au arătat că există efecte asupra fatigabilității, nu este clar dacă aceste intervenții pot fi extinse la mediile de îngrijire paliativă.

Programele de intervenții multidimensionale complexe pot fi benefice în comparație cu abordările mai restrictive. O intervenție menită să minimizeze sau prevină oboseala în urma concentrării prin participarea regulată la activități care exercită fascinație s-a dovedit a fi eficientă în cadrul a două studii controlate restrânse efectuate după operația de cancer mamar^{138,139}. La

pacienții cu transplant autolog de celule stem, un program amplu care prezintă strategii de învingere a situației, inclusiv consiliere, educare, materiale scrise, o casetă audio cu informații și instrucțiuni privind imagistica ghidată și relaxarea s-au dovedit a fi eficiente în comparație cu grupul de control¹⁴⁰. Un studiu randomizat a arătat că o intervenție constând într-un pachet informativ, un jurnal al fatigabilității și îndrumare lunară de la asistente specializate care vizitau pacienții la domiciliu a fost mai eficientă decât sprijinul acordat de obicei¹⁴¹. Într-o altă lucrare recentă, pacienții care au luat parte la un program cu exerciții fizice, relaxare și instruire și masaj pentru conștientizare au declarat că fatigabilitatea s-a diminuat semnificativ¹⁴². Antrenamentul a constat însă în 9 ore de exerciții pe săptămână timp de șase săptămâni, prin urmare fezabilitatea acestor programe trebuie pusă sub semnul întrebării la pacienții cu cancer în stadiu avansat. Numai o mică parte din pacienții aflați în îngrijire paliativă vor fi capabili și dispuși să petreacă mult timp cu aceste programe de antrenament. Nu au fost publicate studii cu privire la eficacitatea programelor de antrenament fizic pentru pacienții cu cancer în stadiu avansat și care prezintă o afectare a funcției fizice și cognitive.

Tratamentul simptomatic farmacologic

Tratamentul cu metilfenidat (investigat cu precădere pentru sedarea indusă de opioide și fatigabilitatea asociată cancerului) și modafinil (la bolile neurologice în stadiu avansat și SIDA) poate reduce fatigabilitatea.

A fost investigată într-o mai mică măsură eficacitatea altor medicamente stimulante precum pemolina sau donepezilul, cât și eficacitatea corticosteroizilor în tratarea fatigabilității.

Cercetarea tratamentului simptomatic al fatigabilității la pacienții aflați în îngrijire paliativă s-a concentrat pe medicamentele stimulante, precum metilfenidat, modafinil, pemolină și donepezil. Cu toate că studiile randomizate oferă informații cu privire la unele din aceste medicamente, administrarea rutină a acestor medicamente pacienților aflați în îngrijire paliativă a fost considerată controversată de către grupul de specialiști. Reticența în a recomanda administrarea de rutină de medicamente stimulante pacienților care prezintă fatigabilitate provine în parte din evaluarea drept prea săracă a informațiilor existente și în parte din diferențele privind conceptul de fatigabilitate care nu s-ar preta unui tratament farmacologic.

Metilfenidatul este un derivat al amfetaminelor. Acesta acționează prin îmbunătățirea activității neuronilor monoaminergici în fanta sinaptică fie prin blocarea absorbției de dopamină, fie prin facilitarea eliberării de catecolamine¹⁴³. S-a demonstrat că metilfenidatul îmbunătățește funcția cognitivă la pacienții cărora li se administrează infuzii continue cu opioizi¹⁴⁴. Metilfenidatul are o biodisponibilitate destul de redusă (11-52%) și un timp de înjumătățire scurt de aproximativ 2 ore. După metabolizarea în ficat, metaboliții inactivi sunt excretați renal.

Metilfenidatul a fost aprobat pentru tratarea depresiei și a tulburării cu deficit de atenție, dar nu este disponibil în toate țările din Europa. A fost descrisă utilitatea în tratarea depresiei la pacienții aflați în îngrijire paliativă^{145,146}, deoarece este necesară o instalare rapidă a activității antidepressive la pacienții cu speranță de viață limitată.

S-a demonstrat în câteva studii că metilfenidatul este eficient în sedarea indusă cu opioide¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ și în tratarea fatigabilității la pacienții cu cancer în stadiu avansat^{9,150,151}. Metilfenidatul și exercițiile fizice au redus fatigabilitatea, au îmbunătățit capacitatea de funcționare și au stabilizat funcția cognitivă la pacienții cu melanom care urmează tratament cu interferon, în timp ce funcția cognitivă s-a deteriorat la grupul de pacienți care a făcut numai exerciții fizice¹⁵². Cu toate acestea, un recent studiu controlat a contestat aceste rezultate pozitive, deoarece metilfenidatul și placebo au ameliorat în aceeași măsură fatigabilitate, fără a se constata un beneficiu semnificativ din partea metilfenidatului¹⁵³. În mod similar, donepezilul nu a înregistrat rezultate superioare placeboului într-un recent studiu randomizat¹⁵⁴. În ceea ce privește rata ridicată de răspuns la placebo, ar putea fi important să se identifice pacienții cu cancer care vor câștiga mai mult în urma administrării de metilfenidat sau alte medicamente decât din alte opțiuni de tratament.

Există mai puține informații disponibile despre fatigabilitatea asociată bolilor neoncologice. Metilfenidatul și pemolina s-au dovedit eficiente în tratarea fatigabilității la pacienții bolnavi de SIDA, 41% dintre aceștia răspunzând la metilfenidat și 36% la pemolină în comparație cu o rată de răspuns de 15% în cazul placeboului¹⁵⁵. Într-un raport privind un pacient cu distrofie miotonică s-a arătat că metilfenidatul a îmbunătățit somnul în timpul zilei și, de asemenea, funcția cognitivă¹⁵⁶. Nu s-au înregistrat diferențe între metilfenidat și placebo la pacienții în vârstă care suferă de fatigabilitate¹⁵⁷.

Tratamentul cu metilfenidat începe de regulă cu administrarea a 5-10mg dimineața. În urma monitorizării reacției și a efectelor secundare, doza poate fi titrată până la 40-60mg pe zi, împărțită în doze administrate dimineața și la prânz. Într-un raport recent, titrarea orală, controlată de pacient cu 5mg de metilfenidat la fiecare 2 ore, după caz, a avut ca rezultat ameliorarea rapidă a fatigabilității și a altor parametri la pacienții cu cancer în stadiu avansat¹⁰, aceste rezultate neînregistrându-se însă într-un studiu ulterior controlat pe bază de placebo¹⁵³. Efectele secundare pot duce la limitarea dozei și printre acestea se numără starea de nervozitate, agitația și anumite efecte secundare cardiace precum aritmia și tahicardia.

Modafinilul acționează prin inhibarea GABA, sprijinind astfel eliberarea de neurotransmițători excitatori precum dopamina, norepinefrina și serotonina în centrul de reglare a stării de somn/ veghe ai sistemului nervos central^{158,159}. Modafinilul este un amestec racemic cu un timp de înjumătățire de aproximativ 15 ore după doze multiple. După metabolizarea în ficat,

metabolizării inactive sunt excretați renal. Modafinilul a fost aprobat de FDA (NT: US Food and Drug Administration) în anul 1998 pentru tratarea somnolenței diurne la pacienții cu narcolepsie. În Europa, modafinilul este prescris pentru același lucru.

Modafinilul a fost utilizat în studii pentru tratarea fatigabilității la pacienții cu boli neurologice în stadiu avansat, precum scleroza multiplă¹⁶⁰⁻¹⁶², scleroza laterală amiotrofică¹⁶³, distrofia miotonică¹⁶⁴, boala Parkinson¹⁶⁵ și la pacienții cu HIV/SIDA¹⁶⁶. O anchetă retrospectivă a arătat că modafinilul a redus, de asemenea, sedarea indusă de opioide¹⁶⁷. Nu există nicio comparație directă între modafinil și metilfenidat. Numai patru studii au fost randomizate și oarbe^{161,162,164,165}. Unul dintre aceste studii nu a înregistrat nicio diferență în comparație cu placebo în ceea ce privește înlăturarea fatigabilității în cazul sclerozei multiple¹⁶², iar altul nu a reușit să îmbunătățească somnolența diurnă în cazul bolii Parkinson¹⁶⁵. Cu toate acestea, unele dovezi par să indice modafinilul ca opțiune de tratament a fatigabilității în îngrijirea paliativă. Sunt în prezent în derulare studii privind modafinilul ca mijloc de combatere a fatigabilității asociate cancerului.

Se recomandă o doză inițială de modafinil de 200mg pe zi. Pentru a obține efectele dorite, la unii pacienți vor fi necesare doze de până la 400mg. La pacienții în vârstă sau la cei cu funcție renală afectată, se recomandă o doză inițială mai mică de 100mg. Printre principalele efecte secundare se numără agitația, nervozitatea, tulburări ale somnului, greața sau diareea.

Pemolina acționează prin același mecanism ca și metilfenidatul, crescând activitatea neuronilor monoaminergici în fanta sinaptică. Pemolina s-a dovedit la fel de eficientă ca și metilfenidatul în tratarea fatigabilității la pacienții cu SIDA și s-a dovedit superioară placeboului¹⁵⁵. Însă potențiala toxicitate hepatică a limitat utilizarea pemolinei.

Donepezilul este un inhibitor de acetilcolinesterază care acționează la nivel central, aprobat pentru tratarea simptomatică a bolii Alzheimer. Sedarea indusă de opioide poate fi pusă în legătură cu deficite de funcționare a acetilcolinei, iar studiile preliminare privind donepezilul au sugerat cel puțin beneficii pe termen scurt la pacienții tratați cu opioide¹⁶⁸. În cadrul unui studiu necontrolat, donepezilul s-a dovedit de asemenea eficient pentru tratarea sedării induse de opioide¹⁶⁹. Tipul de înjumătățire îndelungat de 70 de ore sau chiar mai mult și legarea intensă de proteinele plasmatică, în proporție de 96%, pot ridica probleme la administrarea acestuia pacienților aflați în îngrijire paliativă.

Amantadina, un medicament cu acțiune la nivel central și cu efecte asupra neurotransmisiei colinergice, dopaminergice, adrenergice și glutamatergice, a fost administrat pentru tratarea fatigabilității în scleroza multiplă în cadrul câtorva studii mai vechi, restrânse, controlate pe bază de placebo, prezentând beneficii modeste, dar semnificative ale acestui medicament (revizuit în¹⁷⁰).

Observațiile ocazionale și informații restrânse din studiile controlate susțin administrarea corticosteroizilor în doze mici la pacienții care prezintă fatigabilitate asociată bolilor în stadiu avansat și simptomelor multiple⁷⁴. În cadrul unui studiu randomizat privind pacienții cu cancer în stadiu avansat, administrarea de metilprednisolon 32mg a dus nu numai la creșterea poftei de mâncare, dar și la îmbunătățirea activității cotidiene la 21 din cei 31 de pacienți¹²¹. Prednisonul în doze mici de până la 10mg administrate zilnic a dus la îmbunătățirea mai multor dimensiuni ale calității vieții la pacienții cu metastază osoasă asociată cancerului de prostată¹⁷¹. Alte studii randomizate nu au arătat beneficii semnificative în ceea ce privește recăpătarea vigoriei¹⁷² și nicio îmbunătățire sau îmbunătățiri trecătoare în ceea ce privește starea de slăbiciune^{173,174}. Fatigabilitatea nu a fost principalul parametru asupra căruia s-au concentrat aceste studii, iar dovezile privind impactul steroizilor asupra fatigabilității sunt încă în curs de definitivare. Cu toate acestea, grupul de specialiști a fost de acord că experiența din practica clinică a demonstrat că steroizii precum metilprednisolonul sau dexametazona sunt eficienți în înlăturarea fatigabilității pe perioade scurte de timp, de obicei una sau două săptămâni, și că aceștia pot fi administrați pentru a înlătura fatigabilitatea în scopuri bine determinate, de exemplu astfel încât pacientul să poată petrece vacanța sau sărbătorile de iarnă cu familia.

Programul de cercetare în domeniul fatigabilității

Cercetarea patofiziologiei care stă la baza sindromului de fatigabilitate și a modelelor animale adecvate este o condiție de bază a cercetării clinice translaționale. Cercetarea de bază ar trebui să aibă ca scop identificarea mecanismului central și periferic al fatigabilității în cancer și alte afecțiuni.

Cercetarea de bază și cercetarea clinică ar trebui extinse de la fatigabilitatea asociată cancerului la fatigabilitatea manifestată de alți pacienți aflați în îngrijire paliativă, de exemplu pacienții cu scleroză laterală amiotrofică sau pacienții în vârstă.

Principala piedică în cercetarea fatigabilității în îngrijirea paliativă este lipsa unui model animal adecvat pentru investigarea oboselii³⁸. A fost dezvoltat un model de activitate motorie motivată în cadrul căruia șoarecii sunt antrenați să alerge voluntar pe o roată perioade îndelungate de timp. Odată ce aceștia au fost antrenați, poate fi monitorizat efectul intervențiilor¹⁷⁵. Cu toate acestea, în comparație cu bogăția diferitelor modele animale folosite în cercetarea durerii, unde studiile pot fi adaptate la patofiziologia sindromului durerii, lipsa unor modele similare a îngreunat considerabil cercetarea fatigabilității.

Cercetarea de bază este necesară pentru a clarifica rolul citochinelor și al neurotransmițătorilor în ciclul somn-veghe și pentru a identifica mecanismele centrale și periferice ale fatigabilității în cancer și în alte boli. De asemenea, este necesară cercetarea

asemănărilor și diferențelor dintre fatigabilitatea în îngrijirea paliativă și CFS, depresie majoră și cașexie.

Având în vedere că producerea de citochine în exces este o posibilă cauză de fatigabilitate la pacienții bolnavi de cancer, rezultă că medicamentele cu efect asupra sintezei citochinelor (de exemplu pentoxifilina, rolipramul și talidomida) sau anticorpii TNF (de exemplu etanercept și infliximab) sau anticorpii altor citochine (de exemplu anti-IL-6) pot deveni opțiuni eficiente de tratament (revizuit pentru administrarea în anorexia și cașexia asociate cancerului în⁴). Eficacitatea acestor agenți privind fatigabilitatea asociată cancerului este în prezent investigată în cadrul studiilor clinice, însă rezultatele preliminare contestă potențialul acestor medicamente ca remedii generale împotriva fatigabilității. Cercetarea combaterii fatigabilității cu aceste medicamente poate fi concentrată în viitor pe eficacitatea la grupuri selectate de pacienți aflați în îngrijire paliativă.

Majoritatea cercetărilor privind fatigabilitatea asociată cancerului a fost efectuată pe supraviețuitori ai cancerului sau pe pacienți care urmează radioterapie sau chimioterapie. Există puține informații care să ateste eficacitatea intervențiilor în mediile de îngrijire paliativă. Intervențiile precum programele de instruire fizică și cognitivă pot fi neadecvate pentru pacienții aflați în îngrijire paliativă. Pentru tratarea fatigabilității în mediile de îngrijire paliativă, intervențiile existente asupra pacienților ar trebuie să fie intervenții adaptate și specifice, dezvoltate avându-se în vedere resursele limitate ale acestor pacienți. Este necesar să se efectueze studii clinice privind eficacitatea acestor intervenții la pacienții cu cancer în stadiu avansat.

În timp ce a fost publicată o multitudine de informații privind tratarea fatigabilității asociate cancerului, s-au efectuat cercetări restrânse cu privire la fatigabilitatea la pacienții cu cancer în stadiu avansat sau la pacienții aflați în îngrijire paliativă care suferă de alte boli decât cancerul. La fel ca și în cazul patofiziologiei fatigabilității, eforturi specifice ar trebui să se concentreze către investigarea intervențiilor de tratament al fatigabilității la aceste grupe de pacienți. Acest lucru va fi chiar mai important, având în vedere procentul în creștere de pacienți cu alte boli decât cancerul care au nevoie și beneficiază de îngrijire paliativă în multe țări. Vor exista ipoteze de cercetare specifice în acest domeniu, de exemplu în ce măsură pot fi considerate normale nivelurile energetice reduse și resursele cognitive și fizice în scădere odată cu înaintarea în vârstă și dacă poate fi identificat un prag la care oboseala pacienților în vârstă necesită evaluarea și tratare.

Concluzii

Această lucrare a grupului de specialiști al EAPC a avut ca subiect discutarea definiției fatigabilității și a reunit informațiile existente cu privire la evaluare și tratament.

Majoritatea strategiilor de management au fost dezvoltate pentru tratarea fatigabilității la supraviețuitorii cancerului sau pentru tratarea fatigabilității care apare ca efect secundar al tratamentului oncologic. Transferul acestor abordări în practica clinică de îngrijire paliativă este esențial. Este posibil ca unele adaptări ale acestor opțiuni de tratament să rezulte în ameliorarea fatigabilității la pacienții aflați în îngrijire paliativă.

Cercetarea fatigabilității ar trebui să se concentreze pe evaluarea eficienței opțiunilor de tratament disponibile în mediile de îngrijire paliativă. În plus, este nevoie de cercetarea de bază a patofiziologiei fatigabilității cu scopul de a identifica noile abordări cauzale și simptomatice ale tratamentului fatigabilității în îngrijirea paliativă.

Unul dintre principalele puncte forte ale îngrijirii paliative este însă luarea în considerare a preferințelor și nevoilor individuale ale pacientului. Acesta trebuie aplicat la evaluarea și tratarea fatigabilității, cât și oricărui alt simptom în îngrijirea paliativă. Severitatea și impactul fatigabilității pot suferi modificări pe parcursul traiectoriei bolii. Aplicarea oarbă a orientărilor fără a ține seama de alte aspecte poate fi nu numai contraproductivă, ci și în detrimentul pacienților. La majoritatea pacienților ar trebui avută în vedere întreruperea tratamentului de combatere a fatigabilității în etapa finală a vieții. În stadiile terminale, fatigabilitatea ar putea fi considerată o cale finală comun acceptată, care ocrotește și protejează pacientul de ceea ce altfel l-ar putea copleși emoțional și i-ar putea provoca suferință fizică.

Echilibrarea impactului fatigabilității și avantajele și dezavantajele tratamentului fatigabilității în situații individuale reprezintă o competență de bază a specialiștilor în îngrijirea paliativă, care ar trebui să beneficieze de atenția corespunzătoare pe parcursul instruirii și practicii clinice. Tratarea intensă a fatigabilității pacienților care au nevoie de un astfel de tratament și retragerea sau refuzarea procedurilor de evaluare și tratament pentru pacienții care nu au nevoie de un astfel de tratament vor facilita îngrijirea optimă a unui număr mare de pacienți care suferă de fatigabilitate și se află în îngrijire paliativă.

Mulțumiri

Comitetul de coordonare a cercetării al Asociației Europene este alcătuit din Franco De Conno (Președinte), Augusto Caraceni, Nathan Cherny, Carl Johan Fürst, Jose Ferraz-Gonçalves, Geoffrey Hanks, Stein Kaasa, Sebastiano Mercadante, Juan Manuel Nunez Olarte, Lukas Radbruch, Carla Ripamonti, Friedrich Stiefel și Florian Strasser. Autorii doresc să mulțumească domnului Jose Pereira pentru implicarea și sprijinul acordat specialiștilor.

Ședințele grupului de specialiști au fost sprijinite de o finanțare educațională nelimitată acordată de societatea Grünenthal.

Bibliografie

1. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D *et al.* Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The fatigue coalition. *Semin Hematol* 1997; **34**: 4–12.
2. Passik SD, Kirsh KL, Donaghy K *et al.* Patient-related barriers to fatigue communication. Initial validation of the fatigue management barriers questionnaire. *J Pain Symptom Manage* 2002; **24**: 481–93.
3. Wood LJ, Nail LM, Gilster A, Winters KA, Elsea CR. Cancer chemotherapy-related symptoms: evidence to suggest a role for proinflammatory cytokines. *Oncol Nurs Forum* 2006; **33**: 535–42.
4. Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; **37**: 2036–46.
5. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006; **42**:31–41.
6. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003; **14**: 511–9.
7. Crawford J. Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia. Review of clinical evidence. *Oncology(Huntingt)* 2002; **16**: 41–53.
8. Patrick DL, Ferketich SL, Frame PS *et al.* National institutes of health state-of-the-science conference statement: symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue, 15–17 July 2002. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;**32**: 9–16.
9. Hanna A, Sledge G, Mayer ML *et al.* A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer* 2006; **14**: 210–5.
10. Bruera E, Driver L, Barnes EA *et al.* Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4439–43.
11. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; **32**: 40–50.
12. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; **98**: 1786–801.
13. Escalante CP. Treatment of cancer-related fatigue: an update. *Support Care Cancer* 2003; **11**: 79–83.
14. Lesage P, Portenoy RK. Management of fatigue in the cancer patient. *Oncology (Williston Park)* 2002; **16**: 373–8, 381, discussion 381–2, 385–6, 388–9.
15. Barnes EA, Bruera E. Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2002; **12**: 424–8.
16. Stone P. The measurement, causes and effective management of cancer-related fatigue. *Int J Palliat Nurs* 2002; **8**:120–8.
17. Tavió M, Milan I, Tirelli U. Cancer-related fatigue (review). *Int J Oncol* 2002; **21**: 1093–9.
18. National Comprehensive Cancer Network. *Cancer related fatigue*. Retrieved 28 November 2006, from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf
19. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 2000; **8**:175–9.
20. Servaes P, Verhagen C, Bleijenbergh G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 27–43.
21. Wolfe J, Grier HE, Klar N *et al.* Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med* 2000; **342**: 326–33.
22. Curt GA, Breitbart W, Cella D *et al.* Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000; **5**: 353–60.
23. National Multiple Sclerosis Society. *Management of MS-related fatigue*. Retrieved 17 November 2005, from <http://www.nationalmssociety.org/PRC.asp>
24. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; **9**:219–27.
25. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2003; **17**: 225–34.
26. Elkington H, White P, Addington-Hall J, Higgs R, Edmonds P. The healthcare needs of chronic obstructive pulmonary disease patients in the last year of life. *Palliat Med* 2005; **19**:485–91.
27. Goodlin SJ. Palliative care for end-stage heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2005; **2**: 155–60.
28. Breitbart W, McDonald MV, Rosenfeld B, Monkman ND, Passik S. Fatigue in ambulatory AIDS patients. *J Pain Symptom Manage* 1998; **15**: 159–67.
29. Norval DA. Symptoms and sites of pain experienced by AIDS patients. *S Afr Med J* 2004; **94**: 450–4.
30. Adinolfi A. Assessment and treatment of HIV-related fatigue. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2001; **12**(Supp): 29–34, (quiz 35–8).
31. Glaus A, Crow R, Hammond S. Fatigue in healthy and cancer patients. 1. A qualitative

- study on conceptual analysis. *Pflege* 1999; **12**: 11–9.
32. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3385–91.
 33. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997; **4**: 134–53.
 34. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Huntingt)* 1998; **12**: 369–77.
 35. Fernandes R, Stone P, Andrews P, Morgan R, Sharma S. Comparison between fatigue, sleep disturbance, and circadian rhythm in cancer inpatients and healthy volunteers: evaluation of diagnostic criteria for cancer-related fatigue. *J Pain Symptom Manage* 2006; **32**: 245–54.
 36. Murphy H, Alexander S, Stone P. Investigation of diagnostic criteria for cancer-related fatigue syndrome in patients with advanced cancer: a feasibility study. *Palliat Med* 2006; **20**: 413–8.
 37. Mock V, Atkinson A, Barsevick A *et al*. NCCN practice guidelines for cancer-related fatigue. *Oncology (Huntingt)* 2000; **14**: 151–61.
 38. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer* 2001; **92**: 1678–83.
 39. Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer* 1996; **4**: 82–96.
 40. Poulson MJ. Not just tired. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 4180–1.
 41. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care: prevalence patient characteristics and outcome. *J Am Med Assoc* 1988; **260**: 929–34.
 42. David A, Pelosi A, McDonald E *et al*. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ* 1990; **301**: 1199–202.
 43. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Wessely SC. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ* 1994; **308**: 763–6.
 44. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; **11**: 561–7.
 45. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS *et al*. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; **85**: 1186–96.
 46. Neuenschwander H, Bruera E. Astenia. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald RN eds. *Oxford textbook of palliative medicine*, second edition. Oxford: Oxford University Press; 1998: 573–81.
 47. Olson K. A new way of thinking about fatigue: a reconceptualization. *Oncol Nurs Forum* 2007; **34**: 93–99.
 48. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B *et al*. The European organization for research and treatment of cancer QLQC30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 365–76.
 49. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The study group on quality of life of the eortc and the symptom control and quality of life committees of the NCI of Canada clinical trials group. *Qual Life Res* 1997; **6**: 103–8.
 50. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* 2003; **25**: 449–58.
 51. Jacobsen PB, Donovan KA, Weitzner MA. Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; **8**: 229–40.
 52. Stewart GD, Skipworth RJ, Fearon KC. Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med* 2006; **6**: 140–3.
 53. Miaskowski C, Dodd M, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; **32**: 17–21.
 54. Dodd MJ, Miaskowski C, Lee KA. Occurrence of symptom clusters. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; **32**: 76–8.
 55. Yennurajalingam S, Bruera E. Palliative management of fatigue at the close of life: 'it feels like my body is just worn out'. *JAMA* 2007; **297**: 295–304.
 56. Schubert C, Hong S, Natarajan L, Mills PJ, Dimsdale JE. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. *Brain Behav Immun* 2007; **21**: 413–27.
 57. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; **104**: 788–93.
 58. Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993; **8**: 196–200.
 59. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F. Levels of fatigue compared to levels of cytokines and hemoglobin during pelvic radiotherapy: a pilot study. *Biol Res Nurs* 2004; **5**: 203–10.
 60. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast

- cancer survivors. *Psychosom Med* 2002; **64**: 604–11.
61. Knobel H, Loge JH, Nordoy T *et al*. High level of fatigue in lymphoma patients treated with high dose therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000; **19**: 446–56.
 62. Mills PJ, Parker B, Dimsdale JE, Sadler GR, Ancoli-Israel S. The relationship between fatigue and quality of life and inflammation during anthracycline-based chemotherapy in breast cancer. *Biol Psychol* 2005; **69**: 85–96.
 63. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002; **10**: 389–98.
 64. Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A, Stijnen T, Wilson JH. Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 321–8.
 65. Davis MP, Ranganathan VK, Walsh D *et al*. *Cancer related fatigue: central or peripheral*. MASCC, Geneva, 2004.
 66. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2005; **30**: 92–100.
 67. Bower JE, Ganz PA, Aziz N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom Med* 2005; **67**: 277–80.
 68. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; **92**: 1684–8.
 69. Tisdale MJ. Loss of skeletal muscle in cancer: biochemical mechanisms. *Front Biosci* 2001; **6**: D164–74.
 70. Strasser F. Pathophysiology of the anorexia/cachexia syndrome. In Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2004: 520–33.
 71. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2004; **15**: 979–86.
 72. Stone PC, Abdul-Wahab A, Gibson JS, Wright RJ, Andrews PL. Fatigue in cancer patients is not related to changes in oxyhaemoglobin dissociation. *Support Care Cancer* 2005; **13**: 854–8.
 73. Strasser F, Palmer JL, Schover LR *et al*. The impact of hypogonadism and autonomic dysfunction on fatigue, emotional function, and sexual desire in male patients with advanced cancer: a pilot study. *Cancer* 2006; **107**: 2949–57.
 74. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; **4**: 1–10.
 75. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 1221–4.
 76. Fakih MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006; **6**: 152–6.
 77. Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer* 1998; **6**: 101–8.
 78. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A *et al*. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 2000; **8**: 215–22.
 79. Darko DF, Mitler MM, Henriksen SJ. Lentiviral infection, immune response peptides and sleep. *Adv Neuroimmunol* 1995; **5**: 57–77.
 80. Riddell LA, Pinching AJ, Hill S *et al*. A phase III study of recombinant human interferon gamma to prevent opportunistic infections in advanced HIV disease. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; **17**: 789–97.
 81. Goldstein D, Hertzog P, Tomkinson E *et al*. Administration of imiquimod, an interferon inducer, in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected persons to determine safety and biologic response modification. *J Infect Dis* 1998; **178**: 858–61.
 82. Grady C, Anderson R, Chase GA. Fatigue in HIV-infected men receiving investigational interleukin-2. *Nurs Res* 1998; **47**: 227–34.
 83. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM *et al*. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1350–6.
 84. Moyle G. Anaemia in persons with HIV infection: prognostic marker and contributor to morbidity. *AIDS Rev* 2002; **4**: 13–20.
 85. Darko DF, Mitler MM, Miller JC. Growth hormone, fatigue, poor sleep, and disability in HIV infection. *Neuroendocrinology* 1998; **67**: 317–24.
 86. Derry DM. Thyroid therapy in HIV-infected patients. *Med Hypotheses* 1995; **45**: 121–4.
 87. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; **36**: 518–29.
 88. Clark AL. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart* 2006; **92**: 12–6.
 89. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007; **21**: 153–60.
 90. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004; **56**: 157–70.
 91. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional

- Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997; **13**: 63–74.
92. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; **25**: 677–84.
 93. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; **39**: 315–25.
 94. Glaus A, Crow R, Hammond S. Fatigue in the healthy and in cancer patients. II. A qualitative study for conceptual analysis. *Pflege* 1999; **12**: 75–81.
 95. Glaus A. Fatigue in patients with cancer. Analysis and assessment. *Recent Results Cancer Res* 1998; **145**: I–XI, 1–172.
 96. Philip J, Smith WB, Craft P, Lickiss N. Concurrent validity of the modified edmonton symptom assessment system with the rotterdam symptom checklist and the brief pain inventory. *Support Care Cancer* 1998; **6**: 539–41.
 97. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Jonen-Thielemann I, Elsner F, Hörmann E. MIDOS – Validierung eines minimalen Dokumentationssystems für die Palliativmedizin. *Schmerz* 2000; **14**: 231–39.
 98. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; **25**: 38–47.
 99. Fanelli M, Sarmiento R, Gattuso D *et al.* Thalidomide: a new anticancer drug? *Expert Opin Investig Drugs* 2003; **12**: 1211–25.
 100. Smith D. Thalidomide and HIV: several possible uses. *AIDS Treat News* 1995: 1–4.
 101. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; **54**: 540–5.
 102. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA *et al.* Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2856–9.
 103. Kruse A, Rieneck K, Kappel M *et al.* Pentoxifylline therapy in HIV seropositive subjects with elevated TNF. *Immunopharmacology* 1995; **31**: 85–91.
 104. Cella D. The effects of anemia and anemia treatment on the quality of life of people with cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002; **16**: 125–32.
 105. Itri LM. Managing cancer-related anaemia with epoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**(Supp 1): 73–7.
 106. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis. *Cancer* 2004; **101**: 1720–32.
 107. Rodgers GM III, Cella D, Chanan-Khan A *et al.* Cancer and treatment-related anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; **3**: 772–89.
 108. National Comprehensive Cancer Network. Cancer related fatigue. Retrieved 15 May 2005, from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf
 109. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; **9**(Supp 2): S39–50.
 110. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL *et al.* An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2469–76.
 111. Fearon KC, Barber MD, Moses AG *et al.* Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3401–7.
 112. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG *et al.* Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; **52**: 1479–86.
 113. Bruera E, Ernst S, Hagen N *et al.* Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998; **2**: 74–8.
 114. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Hanson J, MacDonald RN. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer* 1990; **66**: 1279–82.
 115. De Conno F, Martini C, Zecca E *et al.* Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: a double-blind controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 1705–9.
 116. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL *et al.* Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 567–73.
 117. Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF *et al.* Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1077–84.
 118. Westman G, Bergman B, Albertsson M *et al.* Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the

- quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer* 1999; 35: 586–95.
119. Bruera E. Clinical management of anorexia and cachexia in patients with advanced cancer. *Oncology* 1992; 49(Supp 2): 35–42.
 120. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1510–7.
 121. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 751–4.
 122. Busquets S, Figueras MT, Fuster G et al. Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting. *Cancer Res* 2004; 64: 6725–31.
 123. Davis TW, Zweifel BS, O’Neal JM et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 by celecoxib reverses tumor-induced wasting. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 929–34.
 124. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89: 243–9.
 125. Bruera E, Sala R, Rico MA et al. Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2366–71.
 126. Richardson A, Ream EK. Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *Int J Nurs Stud* 1997; 34: 35–43.
 127. Stone P, Ream E, Richardson A et al. Cancer-related fatigue – a difference of opinion? Results of a multicentre survey of healthcare professionals, patients and caregivers. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003; 12: 20–7.
 128. Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Kane R. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1588–95.
 129. Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 112–8.
 130. Galvao DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 899–909.
 131. Oldervoll LM, Loge JH, Paltiel H et al. The effect of a physical exercise program in palliative care: A phase II study. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 421–30.
 132. Berger AM, VonEssen S, Khun BR et al. Feasibility of a sleep intervention during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 1431–41.
 133. Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002287.
 134. Forester B, Kornfeld DS, Fleiss JL. Psychotherapy during radiotherapy: effects on emotional and physical distress. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 22–7.
 135. Decker TW, Cline-Elsen J, Gallagher M. Relaxation therapy as an adjunct in radiation oncology. *J Clin Psychol* 1992; 48: 388–93.
 136. Spiegel D, Bloom JR, Yalom ID. Group support for metastatic cancer patients: a randomized prospective outcome study. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 527–33.
 137. Spiegel D, Bloom JR. Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosom Med* 1983; 45: 333–9.
 138. Cimprich B. Development of an intervention to restore attention in cancer patients. *Cancer Nurs* 1993; 16: 83–92.
 139. Cimprich B, Ronis DL. An environmental intervention to restore attention in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer Nurs* 2003; 26: 284–92 (quiz 293–4).
 140. Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Nanda J et al. The effectiveness of the comprehensive coping strategy program on clinical outcomes in breast cancer autologous bone marrow transplantation. *Cancer Nurs* 2000; 23: 277–85.
 141. Ream E, Richardson A, Alexander-Dann C. Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 148–61.
 142. Adamsen L, Quist M, Midtgaard J et al. The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2006; 14: 116–27.
 143. Homsy J, Walsh D, Nelson KA. Psychostimulants in supportive care. *Support Care Cancer* 2000; 8: 385–97.
 144. Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, Kuehn N. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain* 1992; 48: 163–6.
 145. Homsy J, Walsh D, Nelson KA, LeGrand S, Davis M. Methylphenidate for depression in hospice practice: a case series. *Am J Hosp Palliat Care* 2000; 17: 393–8.
 146. Homsy J, Nelson KA, Sarhill N et al. A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 403–7.
 147. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RN. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 67–70.
 148. Bruera E, Fainsinger R, MacEachern T, Hanson J. The use of methylphenidate in patients with

- incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain* 1992; 50: 75–7.
149. Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995; 3: 135–8.
 150. Sugawara Y, Akechi T, Shima Y et al. Efficacy of methylphenidate for fatigue in advanced cancer patients: a preliminary study. *Palliat Med* 2002; 16: 261–3.
 151. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, Homsy J, LeGrand S, Davis MP. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 187–92.
 152. Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: E85–90.
 153. Bruera E, Valero V, Driver L et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2073–8.
 154. Bruera E, El Osta B, Valero V et al. Donepezil for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3475–81.
 155. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 411–20.
 156. Miyamoto T, Miyamoto M, Suga T, Aizawa C, Takekawa H, Hirata K. Methylphenidate hydrochloride for excessive daytime sleepiness in a patient with myotonic dystrophy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 271–2.
 157. Larsson M, Ervik M, Lundborg P, Sundh V, Svanborg A. Comparison between methylphenidate and placebo as adjuvant in care and rehabilitation of geriatric patients. *Compr Gerontol [A]* 1988; 2: 53–9.
 158. Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K. Modafinil: an antinarcotic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 1181–3.
 159. Ferraro L, Antonelli T, Tanganelli S et al. The vigilance promoting drug modafinil increases extracellular glutamate levels in the medial preoptic area and the posterior hypothalamus of the conscious rat: prevention by local GABAA receptor blockade. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 346–56.
 160. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249: 983–7.
 161. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 179–83.
 162. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled doubleblind study. *Neurology* 2005; 64: 1139–43.
 163. Carter GT, Weiss MD, Lou JS et al. Modafinil to treat fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: an open label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2005; 22: 55–9.
 164. MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002; 59: 1876–80.
 165. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1636–9.
 166. Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, Ferrando SJ. Modafinil treatment for fatigue in HIV_ patients: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1688–95.
 167. Webster L, Andrews M, Stoddard G. Modafinil treatment of opioid-induced sedation. *Pain Med* 2003; 4: 135–40.
 168. Slatkin NE, Rhiner M. Treatment of opiate-related sedation: utility of the cholinesterase inhibitors. *J Support Oncol* 2003; 1: 53–63.
 169. Bruera E, Strasser F, Shen L, et al. The effect of donepezil on sedation and other symptoms in patients receiving opioids for cancer pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1049–54.
 170. Schwid SR, Murray TJ. Treating fatigue in patients with MS: one step forward, one step back. *Neurology* 2005; 64: 1111–2.
 171. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7: 590–7.
 172. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974; 33: 1607–9.
 173. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1823–9.

174. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzzi M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1817–21.
175. Ottenweller JE, Natelson BH, Gause WC et al. Mouse running activity is lowered by brucella abortus treatment: a potential model to study chronic fatigue. *Physiol Behav* 1998; 63: 795–801.
176. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1796–807.
177. Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM et al. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the fatigue symptom inventory. *Qual Life Res* 1998; 7: 301–10.
178. Hann DM, Denniston MM, Baker F. Measurement of fatigue in cancer patients: further validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res* 2000; 9: 847–54.
179. Stein KD, Martin SC, Hann DM, Jacobsen PB. A multidimensional measure of fatigue for use with cancer patients. *Cancer Pract* 1998; 6: 143–52.
180. Kirsh KL, Passik S, Holtsclaw E, Donaghy K, Theobald D. I get tired for no reason: a single item screening for cancerrelated fatigue. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 931–7.
181. Rhoten D. Fatigue and the postsurgical patient. In Norris C ed. *Concept clarification in nursing*. Rockville: Aspen Systems, 1982: 277–300.