

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS FACULDADE DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

MARCELA DIAS ALBARNAZ

**EFETIVIDADE DO GUARANÁ (*Paullinia cupana*) PARA MANEJO DA
FADIGA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM
QUIMIOTERAPIA: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO CEGO,
RANDOMIZADO**

GOIÂNIA, 2017

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: Marcela Dias Albarnaz

Título do trabalho: EFETIVIDADE DO GUARANÁ (*PAULLINIA CUPANA*) PARA MANEJO DA FADIGA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM QUIMIOTERAPIA: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO CEGO, RANDOMIZADO

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do (s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.



Assinatura do (a) autor (a) ²

Data: 15 / 03 / 2017

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

²A assinatura deve ser escaneada.

MARCELA DIAS ALBARNAZ

**EFETIVIDADE DO GUARANÁ (*Paullinia cupana*) PARA MANEJO DA
FADIGA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM
QUIMIOTERAPIA: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO CEGO,
RANDOMIZADO**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
da Faculdade de Enfermagem da Universidade
Federal de Goiás como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Enfermagem.*

Área de concentração: A Enfermagem no Cuidado à Saúde Humana

Linha de pesquisa: Fundamentação teórica, metodológica e tecnológica para o
cuidar em saúde e enfermagem

Orientadora: Profa. Dra. Maria Márcia Bachion

Coorientadora: Profa. Dra. Dálete Delalibera Corrêa de Faria Mota

GOIÂNIA, 2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Dias Albamaz, Marcela
EFETIVIDADE DO GUARANÁ (*Paullinia cupana*) PARA MANEJO DA FADIGA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM QUIMIOTERAPIA: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO CEGO, RANDOMIZADO [manuscrito] / Marcela Dias Albamaz. - 2017.
CX, 110 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Maria Márcia Bachion; co-orientadora Dra. Dálete Delalibera Corrêa de Faria Mota.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Enfermagem (FEN), Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Goiânia, 2017.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Oncologia. 2. Câncer de mama. 3. Fadiga. 4. Guaraná. 5. Enfermagem. I. Bachion, Maria Márcia, orient. II. Título.

CDU 616-083

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MARCELA DIAS ALBARNAZ – Aos dezesseis dias do mês de março de dois mil e dezessete (16/03/2017), às 14h00min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora Prof^ª. Dr^ª. Maria Márcia Bachion (orientadora/Presidente/PPGENF/FEN/UFG), Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior (membro externo/FM/UFG) e Prof^ª. Dr^ª. Suélen Gomes Malaquias (membro externo/FEN/UFG), sob a presidência da primeira, em sessão pública realizada no mini auditório Jatobá da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás, para procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: “EFETIVIDADE DO GUARANÁ (*Paullinia cupana*) PARA MANEJO DA FADIGA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM QUIMIOTERAPIA: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO CEGO, RANDOMIZADO”, em nível de **Mestrado**, área de concentração em **A ENFERMAGEM NO CUIDADO À SAÚDE HUMANA**, de autoria de **Marcela Dias Albarnaz**, discente do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela presidente da Banca Examinadora, Prof^ª. Dr^ª. Maria Márcia Bachion, que fez a apresentação formal dos membros da Banca. A seguir, a palavra foi concedida à autora da Dissertação que, em 40 minutos, procedeu à apresentação de seu trabalho. Logo em seguida, cada membro da Banca arguiu a examinanda, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo em vista o que consta na Resolução nº. 1403/2016 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, a dissertação foi aprovada, considerando-se integralmente cumprido este requisito para fins de obtenção do título de **MESTRE EM ENFERMAGEM**, na área de concentração em **A ENFERMAGEM NO CUIDADO À SAÚDE HUMANA** pela Universidade Federal de Goiás. A conclusão do curso dar-se-á quando da entrega, na secretaria do programa, da versão definitiva da dissertação, com as correções solicitadas pela banca e do comprovante de envio de artigo científico, oriundo desta dissertação para publicação em periódicos de circulação nacional e/ou internacional no prazo de até 30 dias. Cumpridas as formalidades de pauta, a presidente da banca encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, Julianna Malagoni Cavalcante Oliveira, secretária do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada será assinada pelos membros da Banca Examinadora em três vias de igual teor. A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da dissertação: manter o original



Prof^ª. Dr^ª. Maria Márcia Bachion
Orientadora-Presidente /PPGENF/FEN/UFG



Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior
Membro externo/FM/UFG



Prof^ª. Dr^ª. Suélen Gomes Malaquias
Membro externo/FEN/UFG

Dedico este trabalho às pacientes que corajosamente enfrentam a luta contra o câncer de mama e aceitaram, gentilmente, partilhar comigo este período das suas vidas.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Márcia Bachion, que aceitou o desafio de, no meio do caminho, ser minha orientadora. Exemplo de disciplina, pesquisadora e serenidade.

À Profa. Dra. Dálete Delalibera Corrêa de Faria Mota, por todos os ensinamentos e pela impecável orientação desse trabalho.

À Profa. Dra. Lilian Varanda, pela generosidade, humildade e por ser um exemplo de docente.

Às Profas. Dras. Thaíla Castral, Flaviana Vieira e Sandra Brunini que, com suas sugestões, aprimoraram o estudo.

Às enfermeiras do Hospital de Clínicas de Goiás, Giane, Lucilene e Martha, pelo auxílio na condução deste estudo.

Ao meu grupo de pesquisa NUTADIES, pelas trocas de conhecimento.

A Murielly e Lorena, por cederem seu tempo e compromisso com esse estudo.

Ao Rafael, pela análise estatística e comprometimento.

À Ana Luiza Krüger, pelo primoroso trabalho e amizade.

Às amigas Tanieli e Mariah que, mesmo distantes, estiveram presentes. Colo e paz, sempre!

Às amigas Thuany Cavalcante e Julyana Calatayud, por compartilharem comigo os momentos de alegria e desespero.

Ao Dan, por ser silêncio e estrondo. Meu lar é em ti, “Oassís”.

Aos meus pais, Jairo e Ziara, que construíram a base, indicaram a direção e me ensinaram a voar. Vocês são meus maiores exemplos, minha inspiração, meus heróis.

À Ludmila, meu *Yin*. Meu complemento. Minha metade.

Aos meus sogros, Luiz Carlos e Suzani, pelo incentivo, apoio e amor incondicional nessa trajetória. Vocês são os melhores!

A Cecília e Bento, minhas pequenas paixões. É por vocês que busco um mundo melhor.

À CAPES, por me conceder a bolsa de mestrado.

Ao CNPq, pelo financiamento desde estudo.

**“A ciência progride de duas maneiras:
adicionando fatos novos e
simplificando os existentes...”**

Claude Bernard (1813 – 1878)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE QUADROS	13
LISTA DE TABELAS	14
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	15
RESUMO	16
ABSTRACT	17
RESUMEN	18
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Fadiga em pacientes com câncer	15
1.2. Avaliação da fadiga	17
1.3. Tratamento da Fadiga	20
1.4. O uso do guaraná para o tratamento da fadiga	24
2. OBJETIVOS	31
3. HIPÓTESES	32
4. METODOLOGIA	33
4.1. Caracterização e desenho do estudo	33
4.2. População alvo e local de estudo	33
4.3. Critérios de Elegibilidade	33
4.3.1. Critérios de inclusão	33
4.3.2. Critérios de exclusão	34
4.4. Amostra e amostragem	34
4.5. Recrutamento	34
4.6. Randomização	35
4.7. Coleta de dados	36
4.8. Instrumentos de Coleta de Dados	36
4.8.1. Instrumentos de inclusão	36
4.8.2. Instrumento de avaliação da Fadiga	37
4.8.3. Instrumentos complementares	37

4.8.4. Instrumentos para avaliação de Eventos Adversos e Adesão ao Tratamento	38
4.9. Procedimentos para Coleta de Dados	38
4.10. Intervenções	40
4.10.1. Intervenção para os dois grupos	40
4.10.2. Grupo intervenção	40
4.10.3. Grupo controle.....	41
4.11. Adesão e avaliação de eventos adversos.....	42
4.12. Variáveis do Estudo	42
4.12.1. Variável de desfecho	42
4.12.2. Variáveis independentes	43
4.12.3. Variáveis confundidoras	43
4.13. Análise estatística	44
4.14. Aspectos éticos	45
5. RESULTADOS.....	46
5.1. Caracterização da Amostra	46
5.2. Avaliação intragrupo	48
5.3. Avaliação intergrupo	50
5.3.1. Efeito do tratamento nos escores médios de fadiga.....	50
5.4. Efeito do tratamento na taxa de fadiga.....	53
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS.....	65
APÊNDICES	78
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	79
APÊNDICE B – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO	81
APÊNDICE C – PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	83
APÊNDICE D – CONTROLE DE EVENTOS ADVERSOS	85
APÊNDICE E – FOLDER DO PROGRAMA EDUCATIVO	86
APÊNDICE F – MENSAGENS DE SMS DO PROGRAMA EDUCATIVO	88
ANEXOS	90
ANEXO 1 – ESCALA DE KARNOFSKY	91
ANEXO 2- ESCALA NUMÉRICA DA FADIGA.....	92
ANEXO 3 – ESCALA DE FADIGA DE PIPER REVISADA	93

ANEXO 4 – ESCALA NUMÉRICA DA DOR.....	95
ANEXO 5 – ITEM 16 DO INVENTÁRIO DA DEPRESSÃO DE BECK.....	96
ANEXO 6 – ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO.....	97
ANEXO 7 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Arbusto de Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	25
Figura 2 – Flor do Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>).....	25
Figura 3 – Fruto do Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	26
Figura 4 – Semente do Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	26
Figura 5 - Formatação do código de randomização	35
Figura 6 - Kit com três frascos de guaraná/ placebo entregue às pacientes.....	41
Figura 7 - Fluxo de avaliação, inclusão e seguimento das participantes.....	46
Figura 8 – Comparação dos escores médios das dimensões da EFP entre o grupo controle e intervenção no <i>baseline</i>	50
Figura 9 – Comparação dos escores médios das dimensões da EFP entre o grupo controle e intervenção na 2ª avaliação (45 dias).....	51
Figura 10 - Comparação dos escores médios das dimensões da EFP entre o grupo controle e intervenção na 3ª avaliação (90 dias).....	52
Figura 11 - Efeito do tratamento com guaraná (<i>Paullinia cupana</i>) na fadiga de mulheres com câncer de mama com 45 dias.....	55
Figura 12 - Efeito do tratamento com guaraná (<i>Paullinia cupana</i>) na fadiga de mulheres com câncer de mama com 90 dias.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Período de avaliações e controles realizados durante o estudo	39
Quadro 2 - Intervenções realizadas ao longo do estudo	42
Quadro 3 – Apresentação das variáveis independentes utilizadas para caracterização da amostra	43
Quadro 4 – Variáveis confundidoras utilizadas no estudo e método de avaliação	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição da amostra (n=42) segundo grupo de alocação e características sociodemográficas	47
Tabela 2 – Distribuição da amostra (n=42) segundo grupo de alocação e características clínicas no período basal.....	48
Tabela 3 – Avaliação intragrupo dos escores médios da EFP durante as três avaliações da intervenção	49
Tabela 4 - Efeito do tratamento com guaraná (<i>Paullinia cupana</i>) nos escores médios da EFP	53
Tabela 5 - Efeito do tratamento com guaraná nas taxas de fadiga no decorrer dos períodos investigados, por grupo de estudo	53
Tabela 6 - Eventos adversos ao longo do tratamento, conforme grupo de alocação	55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANOVA - Análise de Variância
ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CTC – Common Toxicity Criteria
DP- Desvio Padrão
EA – Eventos Adversos
EFP- Escala de Fadiga de Piper
GO- Goiás
HADS- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
IC- Índice de confiança
IMC- Índice de Massa Corpórea
INCA – Instituto Nacional de Câncer
LTDA- Limitada
POP – Procedimento Operacional Padrão
ReBEC- Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RR- Risco Relativo bruto
RRA- Risco relativo ajustado
SMS - Short Message Service
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

INTRODUÇÃO: A fadiga, sintoma considerado de difícil manejo por sua multidimensionalidade e multifatorialidade, é frequentemente relatada por mulheres com câncer de mama em quimioterapia. Estudos recentes investigam o guaraná (*Paullinia cupana*), planta nativa brasileira, como uma intervenção para o controle do sintoma, entretanto os resultados ainda não se mostram consistentes. **OBJETIVO:** Avaliar a efetividade de 50 mg de guaraná (*Paullinia cupana*), administrado duas vezes ao dia, para o manejo da fadiga em mulheres com câncer de mama em quimioterapia. **MÉTODO:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Foram incluídas mulheres fatigadas, recebendo quimioterapia como terapia exclusiva para o controle do câncer, randomizadas em dois grupos: grupo guaraná (GG) e grupo placebo (GP). Em ambos os grupos também foi realizado um programa educativo para uniformização das informações acerca de fadiga. As pacientes foram avaliadas em três momentos: *baseline*, 45 e 90 dias após a primeira avaliação. A fadiga foi avaliada pela Escala de Fadiga de Piper- Revisada. A análise da efetividade da intervenção e a taxa de resposta foi ajustada segundo idade, escolaridade, excesso de peso, diagnóstico médico, tratamento antineoplásico, comorbidades, ansiedade, depressão, alterações de sono, dor e tratamento. **RESULTADOS:** Um total de 42 mulheres foi distribuído entre os grupos GG (n=21) e GP (n=21). Os grupos foram homogêneos quanto ao perfil sociodemográfico (idade, escolaridade, cor de pele, renda per capita, estado marital, emprego formal) e clínico (diagnóstico médico, tratamento antineoplásico, IMC, excesso de peso, uso de tabaco, número de comorbidades, dor, performance status, ansiedade, depressão, alteração de sono). A avaliação intragrupo mostrou redução significativa dos escores de fadiga no GG, tanto no escore total como nas dimensões comportamental, afetiva e sensorial/cognitiva/emocional. O mesmo foi não observado no GP. A avaliação intergrupos permitiu observar diferença estatística significativa entre os dois grupos para os escores total e para as dimensões comportamental, afetiva e sensorial/cognitiva/emocional aos 90 dias. A análise multivariada mostrou redução da taxa da fadiga em 63% (RRA: 0,37; IC 95%: 0,16-0,82) no GC. Os resultados do η^2 mostraram um efeito moderado do tratamento na fadiga global ($\eta^2 = 0,22$), dimensão comportamental ($\eta^2 = 0,13$), e dimensões afetiva ($\eta^2 = 0,22$) e sensorial/cognitiva/emocional ($\eta^2 = 0,16$). **CONCLUSÕES:** O guaraná se mostrou efetivo no manejo da fadiga em mulheres com câncer de mama recebendo quimioterapia, sendo tal efeito significativo após 90 dias de tratamento. O benefício da intervenção foi observado não só no escore total de fadiga, mas em todas as dimensões de fadiga avaliadas (comportamental, afetiva, sensorial/cognitiva/emocional).

Palavras-chave: Enfermagem; Oncologia; Câncer de mama; Guaraná; Fadiga

ABSTRACT

Fatigue, a symptom of hard treatment due to its multi-dimensionality and multifactoriality, is frequently reported by women with breast cancer undergoing chemotherapy. Researches indicate that guaraná (*Paullinia cupana*) is a promising intervention for the control of the symptom, but the results still do not show themselves consistent. **OBJECTIVE:** Assess the effectiveness of 50 mg of guaraná (*Paullinia cupana*), received twice a day by mouth, for the treatment of fatigue in women with breast cancer under chemotherapy. **METHOD:** It consists of a randomized clinical trial, double-blind, phase II, placebo controlled. Fatigued women undergoing chemotherapy as the only therapy for the cancer control were randomized in two groups: guarana group (GG) and placebo group (PC). For both groups, an educative program has been conducted in order to uniform the information regarding fatigue. The patients were evaluated in three moments: baseline, 45 and 90 days after the first evaluation. Fatigue was evaluated through the Piper Fatigue Scale- Revised. The analysis of the effectiveness of the intervention and the response rate were adjusted according to age, education level, overweight, medical diagnosis, chemotherapy type, comorbidity, anxiety, depression, alterations on sleep patterns, pain and treatment. **RESULTS:** 42 women were distributed among the GG (n=21) and PG (n=21) groups. We observed homogeneity in regards to socio-demographic clinical profiles. The inner-group evaluation revealed significant reduction on fatigue scores in GG group, on both total score and behavioral, affective and sensory/cognitive dimensions. The same was not observed on the GP group. The intergroup evaluation revealed a significant statistic difference between the two groups for total scores and behavioral, affective and sensory/cognitive dimensions at the 90th day. A multivariate analyses revealed a reduction of the fatigue rate in 63% (RRA: 0,37; CI 95%: 0,16-0,82) in the GC group. The results of η^2 revealed a moderate effect on the global fatigue treatment ($\eta^2 = 0,22$), behavioral ($\eta^2 = 0,13$), affective ($\eta^2 = 0,22$) and sensory/cognitive dimensions ($\eta^2 = 0,16$). **CONCLUSION:** The guarana has shown itself effective in the treatment of fatigue in women with breast cancer undergoing chemotherapy, after 90 days of treatment. The positive effect of the intervention has been observed in both the global fatigue score and in all dimensions evaluated (behavioral, affective and sensory/cognitive).

Keywords: Nursing; Oncology, Breast cancer; Guarana; Fatigue

RESUMEN

Fatiga, un síntoma del tratamiento duro debido a su multi-dimensionalidad y multifactorial, y divulgado con frecuencia por las mujeres con el cáncer de pecho que se somete a la quimioterapia. Las investigaciones indican que el guaraná (*Paullinia cupana*) como una intervención prometedora para el control del síntoma, sin embargo, los resultados aún no se muestran consistentes. OBJETIVO: Evaluar la efectividad de 50 mg de guaraná (*Paullinia cupana*), recibida dos veces al día por vía oral, para el tratamiento de la fatiga en mujeres con cáncer de mama bajo quimioterapia. MÉTODO: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble mente, controlado con placebo. Se han incluido mujeres fatigadas sometidas a quimioterapia como la única terapia para el control del cáncer, aleatorizadas en dos grupos: grupo guaraná (GG) y grupo placebo (CP). Para ambos grupos, se ha llevado a cabo un programa educativo para uniformizar la información relativa a la fatiga. Los pacientes han sido evaluados en tres momentos: basal, 45 y 90 días después de la primera evaluación. La fatiga fue evaluada a través de la Escala de Fadiga Piper-Revisada. El análisis de la efectividad de la intervención y la tasa de respuesta se han ajustado en función de la edad, nivel de educación, sobrepeso, diagnóstico médico, tipo de quimioterapia, comorbilidad, ansiedad, depresión, alteraciones en los patrones de sueño, dolor y tratamiento. RESULTADOS: Se distribuyeron 42 mujeres entre los grupos GG (n = 21) y PG (n = 21). Se observó homogeneidad con respecto a los perfiles clínicos sociodemográficos. La evaluación del grupo interno reveló una reducción significativa en los puntajes de fatiga en el grupo GG, tanto en la puntuación total como en las dimensiones conductuales, afectiva y sensorial / cognitiva. Lo mismo no se observó en el grupo GP. La evaluación intergrupala reveló una diferencia estadística significativa entre los dos grupos para las puntuaciones totales y las dimensiones conductuales, afectiva y Sensorial / Cognición a los 90 días. Un análisis multivariado reveló una reducción de la tasa de fatiga en el 63% (RRA: 0,37; IC 95%: 0,16-0,82) en el grupo GC. Los resultados de η^2 revelaron un efecto moderado en el tratamiento global de la fatiga ($\eta^2 = 0,22$), las dimensiones del comportamiento ($\eta^2 = 0,13$) y afectivo ($\eta^2 = 0,22$) y Sensory / Cognition e ($\eta^2 = 0,16$). CONCLUSIÓN: El guaraná se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la fatiga en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia, después de 90 días de tratamiento. El efecto positivo de la intervención se ha observado tanto en la puntuación global de fatiga como en todas las dimensiones evaluadas (conductual, afectiva y sensorial / cognitiva).

Palabras clave: Enfermería; Oncología; Cáncer de mama; Guaraná; Fatiga.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama, tipo mais comum de neoplasia maligna em mulheres no mundo, é uma doença crônica, de origem multifatorial e se tornou um dos maiores desafios de Saúde Pública devido à sua grande incidência e alto índice de mortalidade (INCA, 2015). O tratamento precoce e os avanços tecnológicos têm aumentado a sobrevida das pacientes, contudo com impacto na qualidade de vida devido aos sintomas sofridos em decorrência dos tratamentos e da própria doença. Um dos sintomas mais frequentes é a fadiga (ISHIKAWA et al., 2002). Em mulheres com câncer de mama, sua prevalência varia de 30% a 70%, dependendo da fase da doença e do tratamento antineoplásico (SILVA et al., 2013).

A fadiga é de difícil manejo (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2015), com fisiopatologia ainda não completamente compreendida (GUTSTEIN, 2001). A presença desse sintoma desencadeia vários problemas clínicos, dentre eles: limitação da dosagem de quimioterápico (WINNINGHAM et al., 1994); baixa adesão à terapia quimioterápica prescrita (IRVINE et al., 1991); perturbação de humor (IRVINE et al., 1991); redução dos níveis de conforto, capacidade de concentração e trabalho, funcionamento físico e psicossocial (WU & MCSWEENEY, 2001); e qualidade de vida (WU & MCSWEENEY, 2001).

Diversas iniciativas buscam o melhor controle do sintoma e um conjunto de estudos nacionais desenvolvido por um grupo da Faculdade de Medicina do ABC inovou ao utilizar o Guaraná (*Paullinia cupana*) como tratamento. Os resultados não são consistentes, mas são promissores. Nesses estudos, foram utilizadas escalas de avaliação de fadiga unidimensionais, tais como *Brief Fatigue Scale* (MENDOZA et al., 1999) e bidimensionais, tais como *Chalder Fatigue Scale* (CHO et al., 2007). Por ser um sintoma complexo, multidimensional e multifatorial, deve ser avaliada na sua totalidade e, nesse sentido, a Escala de Fadiga de Piper (MOTA, PIMENTA, PIPER, 2009) pode ser um recurso útil.

Considerando os resultados positivos do estudo de Campos et al. (2011), propusemos este ensaio clínico randomizado duplo cego para investigar o efeito do guaraná (*Paullinia cupana*), na dose de 50mg, para tratamento de fadiga em mulheres com câncer de mama, utilizando, dessa feita, um instrumento de avaliação multidimensional.

1.1. Fadiga em pacientes com câncer

A experiência de sentir fadiga pode afetar toda a população, doentes ou não. De acordo com Servaes, Verhagen e Bleijenbergh (2002a), nos indivíduos saudáveis a fadiga age como um fator protetor de resposta regulatória a algum tipo de estresse, físico ou psicológico. Trata-se de um fenômeno agudo, aceitável e esperado, e geralmente o indivíduo se adapta rapidamente após a retirada do fator estressor. Para os pacientes com câncer, a fadiga pode causar sofrimento e pode ser motivo de grande preocupação durante o tratamento. Nestas pessoas, é um sintoma angustiante, crônico e que limita as atividades diárias (SERVAES, VERHAGEN E BLEIJENBERG, 2002a).

Há pacientes que relatam que a fadiga é o pior dos sintomas relacionados ao câncer, mais do que dor, náuseas e vômitos, pois estes últimos são bem controlados com tratamento medicamentoso (VOGELZANG et al, 1997). De acordo com Mota e Pimenta (2006, p. 49), a fadiga pode ser definida como:

Sensação física desagradável, com componentes cognitivos e emocionais, descrita como cansaço que não alivia com estratégias usuais de restauração de energia. Varia em duração e intensidade e reduz, em diferentes graus, a habilidade para desenvolver as atividades habituais.

A fadiga é uma experiência de duração e intensidade variáveis de um paciente para outro (COELHO & SAWADA, 1999; GORINI et al., 2010; SERVAES, VERHAGEN E BLEIJENBERG, 2002a; MOTA; CRUZ & PIMENTA, 2005; ABCP, 2010). A maior queixa dos pacientes ocorre nas fases de tratamento ativo (cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou terapia hormonal) (SERVAES, VERHAGEN E BLEIJENBERG et al., 2002b), porém há autores que discutem que a fadiga é experimentada em todas as fases da doença (pré-tratamento, tratamento, pós-tratamento) (TORRES, 2006; GORINI et al., 2010; ERGUN et al., 2013; TRUDEL-FITZGERALD, SAVARA, IVERS, 2013).

A incidência e a intensidade da fadiga no paciente com câncer podem ser influenciadas tanto pelas características do paciente quanto pelo tumor primário, tipo e intensidade do tratamento (ARANTES, 2008). Numerosos estudos buscaram investigar a prevalência da fadiga em pacientes com diferentes diagnósticos (SERVAES, VERHAGEN E BLEIJENBERG, 2002b; LAWRENCE et al., 2004;

TRUDEL-FITZGERALD, SAVARA, IVERS, 2013; MANIR et al., 2012; ALCÂNTARA-SILVA et al., 2013; REINERTSEN et al., 2017).

Um estudo conduzido nas bases *Embase*, *PsychInfo*, *Biosis*, *Embase*, *NTIS*, *CINAHL* e *Allied and Complementary Medicine* incluiu 27 estudos em uma revisão sistemática que visava a estimar a prevalência da fadiga em pacientes com câncer (LAWRENCE et al., 2004). A prevalência de fadiga teve uma variação entre 4% a 91% e o motivo de tamanha variação deve-se ao sítio do câncer, escala utilizada para sua verificação e o tratamento que o paciente estava sendo submetido (LAWRENCE et al., 2004).

Em outra revisão sistemática que visou a estimar a prevalência da fadiga em pacientes com câncer de mama, os autores incluíram 30 estudos que foram publicados entre os anos de 1989 até 2010 (LAMINO et al., 2011). Observou-se que a prevalência foi de 9% a 92%. A ampla variação na prevalência dos estudos pode ser justificada pelos diferentes métodos de avaliação e pacientes em diversas fases do câncer e tratamento. No início do tratamento com quimioterapia a prevalência variou de 0% até 28% podendo chegar até 92% no último ciclo quimioterápico. Já nas mulheres em terapia endócrina, a fadiga esteve presente em 15,2% delas. No início do tratamento radioterápico, 41% das pacientes referiram fadiga, podendo chegar a 81,7% no final do tratamento. A revisão também demonstrou que, mesmo após o término dos ciclos quimioterápicos e radioterápicos, 26% das pacientes referiram fadiga (LAMINO et al., 2011).

A fadiga é um fenômeno subjetivo, uma vez que constitui uma experiência individual que ainda não se pode mensurar diretamente por qualquer tipo de tecnologia (MOTA et al., 2005). É também considerada multidimensional por se expressar em diferentes aspectos da vida do paciente (KANGAS et al., 2008; CHEVILLE, 2009; MITCHELL et al., 2007). Um grande estudo realizado nos Estados Unidos da América por Cella et al. (2002) revelou que a fadiga pode se manifestar na forma física (p. ex.: energia diminuída), na forma cognitiva (p. ex.: diminuição de concentração, memória e atenção) e na forma afetiva (p. ex.: motivação e interesse diminuídos).

A fadiga é ainda caracterizada por ser multifatorial. Existem algumas teorias sobre o processo fisiopatológico da fadiga. Uma delas é de que a fadiga é fruto de um desequilíbrio entre acúmulo de produtos catabólicos (lactato e neurotoxinas) e depleção de glicogênio (por exemplo, por esforço excessivo) (OLSON et al., 2008).

Em outra teoria, a fadiga pode ser consequência primária do aumento da carga de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1, IL-6, TNF ou interferon) relacionadas ao tumor (câncer), que figuram papel importante também na fisiopatologia de caquexia, anemia, febre e infecção, todos os quais podem causar ou agravar fadiga (KURZROCK, 2011).

Outra teoria cita a fadiga como processo secundário às comorbidades ou ao próprio tratamento da doença de base, ou seja, a fadiga seria consequência de anemia, infecção, febre, desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, caquexia, distúrbios hormonais, depressão, ansiedade, distúrbios do sono, quimioterapia, radioterapia e uso de medicamentos (RADBRUCH et al., 2008).

Ainda existe uma teoria que remete à teoria de *stress* e *coping*, em que a fadiga é considerada uma resposta à limitação do indivíduo em se adaptar em situações de estresse – doença, tratamento, prognóstico, etc. (OLSON et al., 2008). A falta de capacidade de adaptação frente ao fator de estresse relativo ao câncer provoca um declínio no estado geral do paciente, podendo assim levar ao aparecimento de fadiga (OLSON et al, 2008).

Os fatores preditivos da fadiga têm sido bastante investigados ao longo dos anos (VOGELZANG et al., 1997; SERVAES, VERHAGEN E BLEIJENBERG, 2002; GEINITZ et al. 2004, WRATTEN et al., 2004; VISTAD et al., 2007; ROSCOE et al. 2005; HWANG et al., 2008; OLSON et al., 2008; LAMINO et al., 2011; MOTA et al., 2012; BOWER, 2014). Uma revisão sistemática conduzida por Lamino (2012) nas bases Cinahl, Cochran, Emase, Lilacs, PUBMED e Scopus resultou em 47 estudos que buscaram avaliar os fatores associados à fadiga em mulheres com câncer de mama. Os fatores foram divididos em: sociodemográficos, relacionados ao tumor e terapêutica, clínicos, fisiológicos e de capacidade funcional. Dentre os achados, depressão, ansiedade, dor e prejuízo de sono foram as que mais apresentaram associação com a fadiga relacionada ao câncer de mama (LAMINO, 2012).

1.2. Avaliação da fadiga

Estudos apontam que, apesar da sua alta frequência, a fadiga nos pacientes é pouco investigada pelos profissionais da saúde e que, mesmo o paciente tendo referido fadiga, o profissional tende a não levar a investigação adiante por desconhecimento de ferramentas para sua avaliação e a limitação do seu tratamento (ABCP, 2010; DETMAR et al., 2001; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER

NETWORK, 2015).

Uma avaliação válida e confiável é essencial para a investigação e um controle mais eficaz da fadiga, possibilitando estabelecer um cuidado integral e uma assistência efetiva (PASCAL, 2007). Avaliar a fadiga não é uma tarefa simples e a subjetividade do sintoma deve ser lembrada uma vez que tanto o profissional quanto o paciente têm experiências particulares que geram interpretações diferentes a seu respeito (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2015). Por isso, a utilização de instrumentos de autorrelato deve ser incentivada. Sem a influência externa, esses instrumentos permitem uma melhor análise das sensações e sentimentos.

De acordo com Minton e Stone (2009), a falta de consenso sobre a definição de fadiga acabou gerando uma série de escalas com diferentes propriedades psicométricas, números de itens, dimensões (p.ex. física, afetiva e cognitiva) e população alvo. A maioria das escalas originalmente foi validada em pacientes oncológicos. Aquelas que não o foram posteriormente fizeram uma validação independente para essa população (MINTON & STONE, 2009).

Em uma revisão sistemática, Mota e Pimenta (2006) analisaram 18 instrumentos de autorrelato para avaliação de fadiga, sendo 9 (50%) unidimensionais e desses, 7 (78%) avaliam somente a intensidade da fadiga. Os instrumentos que avaliaram as dimensões de forma mais completa (com maior número de dimensões) foram *Fatigue Assessment Instrument*, *Revised-Piper Fatigue Scale* (derivado do *Piper Fatigue Scale*), *Schwartz Cancer Fatigue Scale* e *Multidimensional Fatigue Inventory*. Alguns desses instrumentos já foram validados em pacientes oncológicos e outros não. Isso pode justificar diferença em número de itens, dimensões e propriedades psicométricas em um mesmo instrumento (MINTON & STONE, 2009).

Outra revisão sistemática, realizada por Minton e Stone (2009), buscou analisar apenas escalas de avaliação de fadiga em pacientes com câncer. Esse estudo identificou 14 instrumentos, cinco deles unidimensionais (apenas aspecto físico) e nove multidimensionais (de dois a cinco aspectos). As unidimensionais foram: *Brief Fatigue Inventory (BFI)*; *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ C30)*; *Fatigue Severity Scale (FSS)*; *Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT F)*; *Profile of Mood States (PMS)*. As multidimensionais foram: *Chalder Fatigue Scale (CFS)*; *Fatigue Symptom Inventory (FSI)*; *Visual Analogue Scale for Fatigue (VASF)*; *The Multidimensional Assessment*

of Fatigue (MAF); Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20); Multidimensional Fatigue Symptom Inventory short form (MFSI-30); The revised Piper Fatigue Scale-Revised (PFS- R); The Schwartz Cancer Fatigue Scale (SCFS); The Wu Cancer Fatigue Scale (WCFS).

No ano de 2010, a Associação Brasileira de Cuidados Paliativos lançou o “Consenso Brasileiro de Fadiga”, com o objetivo de nortear os profissionais no entendimento, avaliação e tratamento da fadiga. Nesse consenso, foram apresentados os instrumentos que já se encontram disponíveis em português, validados para uso no Brasil. A primeira escala a ser validada no Brasil no ano de 2007 foi a *Chalder Fatigue Scale* (CHO et al., 2007), no contexto de cuidados primários. Ainda neste ano, Pavan et al. (2007) validaram a *Modified Fatigue Impact Scale* para pacientes com esclerose múltipla. No ano de 2008, Mendes et al. (2008) validaram a Escala de Gravidade de Fadiga para pacientes sadios e com esclerose múltipla. A *Dutch Fatigue Scale* e a *Dutch Exertion Fatigue Scale* foram validadas por Fini (2008) para pacientes com insuficiência cardíaca. No ano de 2009, as pesquisadoras Mota, Pimenta e Fich (2009) validaram para uso no Brasil o Pictograma da Fadiga para pacientes com câncer. A Escala de Fadiga de Piper – Revisada (EFP) (MOTA, PIMENTA, PIPER, 2009) foi validada a partir da *Piper Fatigue Scale*, para pacientes com câncer.

Nos estudos do grupo da Faculdade de Medicina do ABC (MIRANDA et al., 2009; CAMPOS et al., 2010; MARTINS, FERREIRA, DEL GIGLIO, 2016), as escalas utilizadas para avaliação da fadiga foram a *CFS*, a *BFI*, a *FACIT F* e a *EORTC QLQ C30*. Dessas escalas, apenas a *CFS* é uma escala multidimensional e, mesmo assim, avalia apenas duas dimensões: física e mental (MINTON & STONE, 2009).

A fadiga deve ser avaliada em sua totalidade. A *Piper Fatigue Scale- Revised* apresentou, de acordo com o estudo de Minton e Stone (2009), o maior número de dimensões avaliadas, que são: temporal, de intensidade, cognitivos, comportamentais, afetivos e sensoriais. Essa escala, desenvolvida por Bárbara Piper em 1989, é um dos instrumentos mais utilizados em todo o mundo para avaliação multidimensional de fadiga, o que permite a comparação de resultados com outros grupos populacionais e outros países. Foi validada para uso no Brasil mostrando resultados satisfatórios nos resultados de testes de validade convergente, divergente, concorrente e de construto (MOTA, PIMENTA, PIPER, 2008). A avaliação da consistência interna para a escala total e para seus domínios foi considerada boa,

visto que o alfa de Cronbach foi 0,94 e 0,84-0,94 consecutivamente (MOTA, PIMENTA, PIPER, 2009).

1.3. Tratamento da Fadiga

Um dos maiores desafios para os profissionais de saúde é o manejo da fadiga (MOTA & PIMENTA, 2002). Estudos indicam que os pacientes, apesar de estarem satisfeitos com o tratamento para o câncer, não estão satisfeitos com o controle dos sintomas provocados pelo tratamento, especialmente a fadiga (ASHBURY et al., 1998). Durante o tratamento, quando a doença está avançada e em sobreviventes livres do câncer, o controle da fadiga deve ser um objetivo básico para que a capacidade funcional seja preservada e haja uma minimização de perdas, buscando um estado bio-psico-sócio-espiritual confortável ao paciente (MOTA & PIMENTA, 2002).

Para a implementação adequada de intervenções para pacientes com fadiga, deve haver uma avaliação detalhada do sintoma. A partir dessa avaliação, pode ser possível também a identificação dos fatores associados e as causas potenciais da fadiga. Além da primeira avaliação, são necessários acompanhamentos frequentes para analisar a evolução da fadiga nas diferentes dimensões que são afetadas. Acompanhar o progresso do paciente é, além de avaliar o padrão de comportamento da fadiga, proporcionar outras opções de tratamento (CAMPOS et al., 2011).

Os mecanismos causais da fadiga não estão claros, como descrito previamente. Porém, é consensual que a fadiga é multidimensional e pode envolver fatores fisiológicos e psicossociais (CHEVILLE, 2009; MITCHELL et al., 2007; KANGAS et al., 2008). Com isso, fica nítida a necessidade de o tratamento contemplar diversas intervenções que colaborem para o melhor controle da fadiga. Dentre as intervenções mais estudadas estão as medidas de conservação de energia (MITCHELL et al., 2007; BARSEVICK et al., 2004), medidas de higiene do sono (BARICHELLO et al., 2009), medidas dietéticas (ABCP, 2010), atividades de distração (ABCP, 2010; MAGNUSSON et al., 1999) e atividade física (CHEVILLE, 2009; MITCHELL et al., 2007; ROSCOE et al., 2005; KIRSHBAUM, 2010).

O tratamento deve integrar as orientações gerais sobre fadiga e um plano terapêutico individualizado deve ser realizado (CAMPOS et al., 2010). Considerando a multidimensionalidade da fadiga, concorda-se que o tratamento deve ser

multimodal. A base desse tipo de tratamento está relacionada ao domínio cognitivo, ou seja, o paciente precisa conhecer o sintoma para participar ativamente da aplicação de medidas de controle e tratamento (RODRIGUEZ et al., 2012).

Nesse sentido, os programas educativos impressos são utilizados para reforçar o conhecimento, melhorar a satisfação, a aderência ao tratamento e o autocuidado de pacientes. O material de ensino pode ter impacto positivo na educação de pacientes e ser capaz de ajudá-los a responder às perguntas que possam ocorrer quando eles não estiverem interagindo com o profissional de saúde (HOFFMANN & WARRALL, 2004). Há evidências da efetividade dos programas educativos e aconselhamento na redução da fadiga em pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia e radioterapia (BARSEVICK et al., 2004; NEILL et al., 2006).

As medidas de conservação de energia propõem-se reduzir o gasto energético que ocorre durante as atividades diárias básicas ou instrumentais. As atividades, básicas ou instrumentais, devem ser previamente identificadas e definidas prioridades pelo próprio paciente que, de acordo com o seu nível de execução, poderá ser incluída na rotina (WINNINGHAM, 1999; MCDANIEL, RHODES, 2000; NAIL, 2002; MITCHELL et al., 2007; BARSEVICK et al., 2004). Ainda como medida de conservação de energia, o uso de períodos de descanso durante o dia e a redução do nível de atividades nos momentos de pico de fadiga, podem ser indicados (WINNINGHAM et al., 1999; MOTA, PIMENTA, 2002).

Como medidas dietéticas, alguns suplementos alimentares com nutrientes específicos podem auxiliar na prevenção e tratamento da fadiga (ABCP, 2010). Em um estudo prospectivo realizado com 29 pacientes com câncer em estado terminal, verificou-se que a administração endovenosa de vitamina C combinada com cápsulas via oral foi significativamente benéfica para a redução da fadiga (YEOM et al., 2007). Um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, testou um suplemento com ômega-3 em pacientes com câncer (MITCHELL et al., 2007). O resultado mostrou diminuição da fadiga e os autores sugerem outros estudos para que a dose seja corrigida para melhor tolerância. O aumento de consumo de óleos de peixe e oliva também mostraram efeitos benéficos em reduzir a fadiga (NEILL et al., 2006, WEINSTOCK-GUTTMANA et al., 2005). Um controle rigoroso da hidratação e a ingestão de alimentos ricos em ferro e vitaminas é indicado pela *National Comprehensive Cancer Network* para o controle da fadiga (NCCN, 2015).

A qualidade do sono é um dos fatores que impactam a fadiga (JACOBSEN et

al., 1999; BERGER, HIGGINBOTHAM, 2000; SERVAES, VERHAGEN E BLEIJENBERG, 2002a; ARNDT et al., 2006; BERGER et al., 2007; KIM et al., 2008; BANTHIA et al., 2009; DHARVA et al., 2010; LAMINO, 2011; ABCP, 2010;). Para Barichello et al. (2009), a hora do sono deve ser planejada e estruturada em uma rotina, e os autores citam algumas atividades que podem facilitar esse processo: manter um horário regular para dormir e acordar; levantar da cama quando não conseguir adormecer entre 15-20 minutos e ir para outro cômodo, permanecendo em atividade não estimulante até sentir sonolência; dormir apenas o necessário; realizar exercícios físicos regulares que estimulem o sono, o que deve ser feito de 4 a 6 horas antes de deitar; fazer um lanche leve antes de deitar; evitar alimentos pesados; reduzir o nível de ruído e de luz; evitar estimulantes, como nicotina e alimentos e bebidas que contêm cafeína, entre 4 e 6 horas antes de deitar (BARICHELO et al., 2009).

Em um estudo realizado por Magnusson et al. (1999), foi possível destacar maneiras que os pacientes vêm enfrentando a fadiga. Entre elas, incluem-se ouvir música, ler, cozinhar e realizar qualquer atividade de seu interesse, ou seja, práticas que trazem satisfação. Segundo a Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (2010), é de responsabilidade da equipe de saúde programar estratégias de alívio para as situações que causam fadiga. Terapias complementares são cada vez mais bem aceitas e grupos de ajuda, psicoterapias, grupos de cuidados paliativos e atividades de lazer são essenciais. Atividades de leituras, passeios, trabalhos domésticos, conversas e técnicas de relaxamento podem ser benéficas. (MITCHELL et al., 2007, NIJS, ROS et al., 2008; NCCN, 2015)

A intervenção com melhor evidência para o manejo da fadiga em pacientes com câncer é o exercício físico. A realização de exercício físico é fortemente recomendada, uma vez que foram encontradas evidências positivas deste efeito em ensaios clínicos, metanálises e revisões sistemáticas (CHEVILLE, 2009, MITCHELL et al., 2007, ROSCOE et al., 2005, KIRSHBAUM, 2010). Os exercícios recomendados são os aeróbicos, incluindo caminhadas, corridas, ciclismo e natação. A frequência recomendada é de no mínimo duas vezes por semana e duração entre 30 e 60 minutos (DIMEO et al., 2008; MUSTIAN et al., 2012).

Outro tipo de tratamento é o medicamentoso. Collatz et al. (2016) conduziram uma revisão sistemática nas bases Medline, Embase e Pubmed e 26 estudos preencheram todos os critérios de inclusão – ensaios clínicos, randomizados, controlados por placebo, em inglês – com relação ao efeito de medicamentos no

tratamento de fadiga. Foram incluídos estudos em que o paciente estivesse em tratamento exclusivo com a medicação estudada. Os desfechos primários foram identificados como fadiga, dor, humor, disfunção neurocognitiva e qualidade do sono, gravidade dos sintomas, estado funcional e bem-estar ou estado geral de saúde. Vinte classes farmacêuticas foram testadas. Dez medicamentos mostraram-se ligeiramente a moderadamente eficazes (de acordo com o método de avaliação) para os desfechos primários e apenas três – acetil-L-carnitina, rituximab, imunoglobulina intravenosa – mostraram eficácia moderada diretamente na fadiga.

Ainda como tratamento medicamentoso, estudos têm mostrado resultados inconclusivos porém promissores com o uso do extrato seco de guaraná (*Paullinia cupana*) (MIRANDA et al., 2009; CAMPOS et al., 2010; DEL GIGLIO et al., 2013; MARTINS, FERREIRA, DEL GIGLIO et al., 2016).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2004) considera como medicamento fitoterápico aquele obtido exclusivamente de matérias-primas de origem vegetal e são regulamentados no Brasil como medicamentos convencionais. Esses fitoterápicos têm que apresentar critérios similares de qualidade, segurança e eficácia requeridos pela ANVISA para todos os medicamentos (ANVISA, 2004).

A fitoterapia é a prática integrativa que mais cresce ao longo dos anos (BARROS, 2006). A publicação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde, Portaria nº 97114, de 3 de maio de 2006, foi o resultado de anos de ensaios referentes a este tema (SOUZA, VIEIRA, 2005).

A política, de caráter nacional, além de propor o cuidado continuado, humanizado e integral em saúde, propõe o contribuir para o aumento da resolubilidade do sistema com qualidade, eficácia, eficiência, segurança, sustentabilidade, controle e participação social (BARROS, 2006).

A expansão e o fortalecimento dessa terapia adquirem importância fundamental nas práticas do enfermeiro por ser uma terapêutica amplamente utilizada (QUEIROZ, 2000). A evolução dos estudos científicos pode ser considerada o fator mais relevante para tal crescimento, em que pode-se destacar a descoberta da eficácia de plantas medicinais, principalmente as utilizadas pela população com finalidade terapêutica, através dos estudos químicos e farmacológicos (CECHINEL-FILHO & YUNES, 1998).

A implantação e o fortalecimento da fitoterapia na rede de saúde são questões

de cidadania e dão-se na medida em que favorecem a participação da população no entendimento de qualquer intervenção médica em seu organismo (BARROS, 2006). Ainda com a progressão da medicina em grande parte do mundo, é necessário que os profissionais de saúde estejam capacitados sobre a utilização das plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos para uma maior intervenção na atenção primária à saúde desses indivíduos (MACIEL, 2002).

Neste contexto, a enfermagem deve ser capaz de identificar as necessidades de saúde de seus pacientes, intervindo através do embasamento das práticas integrativas, visando atender às necessidades sociais que visualizam a promoção, prevenção e recuperação da saúde, no âmbito de todos os níveis de atenção.

1.4. O uso do guaraná para o tratamento da fadiga

De acordo com Miranda e Metzner (2010), a diversidade encontrada na flora brasileira é alvo das mais variadas pesquisas e gera muita expectativa relacionada a possíveis novos produtos que poderiam transformar o mercado mundial. A medicina popular nos mostra uma grande quantidade de substâncias ainda não estudadas ou pouco exploradas e que contém princípios ativos bastante diversos, como é o caso da *Paullinia cupana*, mais conhecida como guaraná, o qual, segundo alguns autores, é considerado como um dos mais promissores medicamentos da flora brasileira (MIRANDA & METZNER, 2010; CAMPOS et al., 2011).

A espécie *Paullinia cupana* (guaraná) é uma dicotiledônea pertencente à família Sapindaceae e é originária da Amazônia Brasileira, Venezuela e Guianas. A espécie cultivada no Brasil é a variedade *sorbilis*, que se apresenta na forma de arbusto subereto (Figura 1), de aproximadamente 3 metros de altura, com pequenas flores de cor creme (Figura 2). O fruto é pequeno, de casca vermelha e formato arredondado (Figura 3) que, quando se abre, deixa à mostra uma semente de cor marrom coberta com uma polpa espessa e branca. O guaraná utilizado na indústria farmacêutica provém apenas da semente (Figura 4), que passa por um processo de lavagem, peneiragem, secagem, torrefação, seleção e moagem (ARAÚJO et al., 2006; MIRANDA & METZNER, 2010)

Figura 1 - Arbusto de Guaraná (*Paullinia cupana*)



Fonte: <http://www.caiabi.com.br/publicacoes/guaranazeiro-saiba-mais-sobre-planta-paullinia-cupana>. Acesso em: 01 de março de 2016.

Figura 2 – Flor do Guaraná (*Paullinia cupana*)



Fonte: <https://br.pinterest.com/pin/202873158187337356/>. Acesso em: 01 de março de 2016.

Figura 3 – Fruto do Guaraná (*Paullinia cupana*)



Fonte:

<http://www.pensamentoverde.com.br/amazonia/guarana-amazonia-saiba-fruto-brasileiro/>. Acesso em: 01 de março de 2016.

Figura 4 – Semente do Guaraná (*Paullinia cupana*)



Fonte: <http://brasileiros.com.br/2016/07/o-guarana-planta-nativa-do-brasil-se-revela-um-potente-antioxidante/>. Acesso em: 01 de março de 2016.

Dentre os principais constituintes químicos do guaraná, encontram-se as metilxantinas, compostas por cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teofilina (1,3-dimetilxantina) e teobromina (3,7-dimetilxantina), e os taninos condensados (HEARD et al., 2006; USHIROBIRA et al., 2007). No extrato seco, a concentração de cafeína varia de 6% a 8%, as teofilinas de 0,02% a 0,06%, as teobrominas de 0,03% a 0,17% e os taninos em torno de 10% (EDWARDS et al., 2005; FUKUMASU et al., 2008;

MIRANDA & METZNER, 2010). Além destes componentes, o guaraná é rico em amido (60%), potássio, cálcio, fósforo, ferro, vitamina e açúcares. A quantidade de cafeína no guaraná em pó pode variar de acordo com a procedência da matéria prima (região de plantio), o método de cultivo, presença de contaminantes químicos e métodos de secagem (FUKUMASU et al., 2008; MIRANDA & METZNER, 2010).

A teobromina tem ação diurética e a teofilina tem, basicamente, efeito broncodilatador (ALVES & BRAGAGNOLO, 2002; MARIA & MOREIRA, 2007). A cafeína exerce efeito estimulante sobre o sistema nervoso central, músculos cardíacos, sistema respiratório e secreção de ácido gástrico (GEORGE et al., 2008; SOUSA et al., 2010).

A cafeína é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal, entrando na corrente sanguínea e sendo metabolizada no fígado com uma meia vida plasmática de 3 a 7h (KUSKOSKI et al., 2005). Segundo Fredholm et al. (1999), a cafeína é capaz de bloquear de forma significativa os efeitos da adenosina sobre os seus receptores após a ingestão de uma xícara de café (que contém de 67 a 100 mg de cafeína).

O teor de cafeína do guaraná é significativamente maior (cerca de quatro vezes) do que o café (*Coffea sp.*), 30 vezes maior que o cacau (*Theobroma cacao*) e dez vezes maior que a erva mate (*Ilex paraguariensis*) e outras bebidas estimulantes populares (EDWARDS et al., 2005). Para alcançar uma dose tóxica, na qual a fosfodiesterase é inibida, os receptores GABA_A são bloqueados e os depósitos de cálcio intracelular são mobilizados, são necessários respectivamente concentrações 20, 40 e 100 vezes superiores, valores improváveis de serem alcançados em humanos por qualquer fonte natural de cafeína (FREDHOLM et al., 1999).

O guaraná (*Paullinia cupana*) é considerado um tratamento medicamentoso de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pois todo derivado de droga vegetal obtido a partir do processamento de alguma planta é considerado medicamento (ANVISA, 2004). No desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos, a produção de extratos secos padronizados facilita a padronização dos princípios ativos, garante maior estabilidade, facilita a manipulação e precisão das doses, eficácia e segurança de administração (CASADEBAIG et al., 1986).

Apenas um estudo até o momento demonstrou os efeitos psicoativos do guaraná em indivíduos não fatigados (KENNEDY et al. 2004). Neste estudo (duplo-cego, contrabalançado, controlado por placebo) foram avaliados 28 jovens (18-24) saudáveis e divididos em três grupos: O primeiro recebeu 75 mg de um extrato seco

de guaraná, o segundo recebeu 200 mg de *Panax ginseng* e o terceiro recebeu a combinação dos dois (75 mg / 200 mg). Em cada dia do estudo (com intervalo de 7 dias entre cada), o desempenho cognitivo e o humor subjetivo foram avaliados antes da dose do experimento e depois em uma, duas e meia, quatro e seis horas após a dose. Os pesquisadores descobriram que 75 mg de guaraná foram capazes de produzir melhorias na memória secundária e na velocidade de atenção.

Haskell et al. (2007) conduziram o primeiro e único estudo que avalia sistematicamente os efeitos comportamentais relacionados à dosagem terapêutica do extrato seco de guaraná em humanos saudáveis. Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego controlado por placebo que incluiu 26 jovens (idade média de 21 anos). O estudo avaliou durante 6 dias diferentes doses (uma vez ao dia) de 37,5 mg de guaraná, 75 mg de guaraná, 150 mg de guaraná, 300 mg de guaraná; 0 mg guaraná (placebo) em cada participante. Os resultados indicaram melhora no desempenho cognitivo e humor de jovens adultos e saudáveis e ainda demonstrou o efeito do guaraná no humor com aumento de dose-dependentes no estado de alerta e satisfação. Além disso, as doses menores (37,5 mg e 75 mg) proporcionaram efeitos cognitivos mais benéficos do que as duas doses mais elevadas (150 mg e 300 mg).

Conduzimos uma revisão de literatura buscando estudos que utilizassem o guaraná como tratamento para fadiga. O primeiro estudo, publicado no ano de 2009 por Miranda et al. (2009), foi um ensaio clínico duplo cego de fase II, controlado por placebo com *crossover*. O estudo objetivou avaliar a eficácia do guaraná na fadiga e depressão e, para isso, incluiu 36 mulheres com câncer de mama em tratamento radioterápico adjuvante. As pacientes incluídas no estudo ingeriram uma cápsula de 75 mg de guaraná por dia, durante todo tratamento, que foi composto de 28 doses de radioterapia (média de 35 dias). As avaliações foram feitas antes da 1ª radioterapia, na 14ª radioterapia e na 28ª radioterapia com os seguintes instrumentos: *Chalder Fatigue Scale*, *Brief Fatigue Inventory* e Inventário da Depressão de Beck. Como resultados, não foi possível mostrar diferença significativa entre o placebo e o guaraná em nenhuma das escalas utilizadas. Os pesquisadores afirmam que a amostra pequena, a falta de avaliação de fatores de confusão (distúrbios do sono, aspectos psicológicos, distúrbios hormonais, etc.) e a escolha da escala podem ter afetado o desfecho do estudo.

No ano de 2011, Campos et al. (2011) conduziram um ensaio clínico de fase II, duplo cego, randomizado, controlado por placebo e *crossover* com 75 mulheres. O

estudo objetivou avaliar a eficácia do guaraná em pacientes com câncer de mama que estivessem fatigadas após o primeiro ciclo quimioterápico. Foi utilizada uma dose de 50 mg de guaraná, duas vezes a dia. Após a randomização, 43 pacientes ficaram no grupo de placebo e 32 no grupo de guaraná por 21 dias. Após esse período, foi realizado um intervalo de 7 dias e o crossover, ficando 32 pacientes no grupo de placebo e 43 no grupo de guaraná por mais 21 dias. As pacientes foram avaliadas no dia um, dia 21 e dia 49 através das seguintes escalas: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Endocrine Symptoms*, *Brief Fatigue Inventory*, *Pittsburg Sleep Quality Index*, *Chalder Fatigue Scale* e *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Como resultados, os pesquisadores demonstraram que as pacientes que receberam guaraná obtiveram melhores resultados do que aquelas que receberam placebo de acordo com os escores globais FACIT-F, antes e depois do *crossover*.

No estudo de Del Giglio et al. (2013), os pesquisadores realizaram um ensaio clínico com 40 pacientes. Este estudo, dividido em duas fases, objetivou avaliar o guaraná para o tratamento da fadiga em uma amostra mais diversificada de pacientes com tumores sólidos. Na primeira, foram incluídos 40 pacientes que receberam 37,5 mg de guaraná, duas vezes ao dia, durante 21 dias. Após este período, foi realizada uma avaliação com o *Brief Fatigue Inventory* e os pacientes que apresentaram melhora com o uso do guaraná foram randomizados (n=36) para que um grupo continuasse com o tratamento com o guaraná e outro com o placebo por mais 21 dias. Após a randomização, os pacientes foram avaliados com o *Brief Fatigue Inventory*, *Chalder Fatigue Scale*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*, *Hospital Anxiety and Depression Scale*, *Pittsburg Sleep Quality Index* e, após os 21 dias, todos foram reavaliados. Como resultados, o estudo demonstrou que houve redução da fadiga apenas na primeira fase. Os pesquisadores acreditam em várias teorias para que na segunda fase não se tenha observado o mesmo efeito. A primeira delas é que o guaraná e o placebo tenham a mesma eficácia. A segunda é que a falta de um intervalo entre as duas fases pode ter causado efeito positivo no grupo do placebo. A terceira é que o efeito do guaraná na primeira fase tenha causado efeito placebo no grupo placebo.

O mais recente estudo, publicado no ano de 2016 por Martins, Ferreira e Del Giglio (2016), é um ensaio clínico randomizado, fase II, controlado por placebo que incluiu 60 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Esse estudo objetivou avaliar

o guaraná no tratamento da fadiga de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em radioterapia e quimioterapia. A dose de guaraná foi de 50 mg, administrada duas vezes ao dia durante 42 dias e foram avaliados no dia um, dia 21, dia 42 e dia 63 pelas seguintes escalas: *Guarana Toxicity Assessment*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*, *Functional Assessment of Cancer Therapy* e *European Organization for Research and Treatment of Cancer, University of Washington – Quality of Life Questionnaire*. Neste estudo, o guaraná não se mostrou efetivo no tratamento da fadiga. Os pesquisadores acreditam que o mecanismo da radioterapia na indução da fadiga seja diferente da quimioterapia e que os efeitos fisiológicos do câncer de cabeça e pescoço sejam diferentes do de câncer de mama (quando o guaraná obteve efeito positivo). Além disso, argumentam que a condição nutricional dos pacientes pode ter influenciado nos resultados da pesquisa.

Como observa-se, pesquisas sobre o uso do guaraná para tratamento da fadiga em pacientes oncológicos ainda são escassas, incluindo a população feminina com câncer de mama. Nesse sentido, há a necessidade de seguir investigando o uso dessa substância para beneficiar a qualidade de vidas das pacientes com câncer de mama, bem como a qualidade do tratamento oferecido, além de reduzir a evasão de tratamento, limitações nas dosagens quimioterápicas, tempo de internação e custos para o sistema de saúde (WU & MCSWEENEY, 2001; GORINI et al., 2010).

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar a efetividade de 50 mg de guaraná (*Paullinia cupana*), administrado duas vezes ao dia, no manejo da fadiga em mulheres com câncer de mama em quimioterapia.

Objetivos Específicos

- Comparar a fadiga de mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico, em um segmento de 45 e 90 dias.
- Avaliar o efeito do guaraná nos diferentes domínios de fadiga em mulheres com câncer de mama, em um segmento de 45 e 90 dias.

3. HIPÓTESES

I- H0- O guaraná (*Paullinia cupana*) não é efetivo no manejo da fadiga em mulheres com câncer de mama recebendo quimioterapia.

H1- O guaraná (*Paullinia cupana*) é efetivo no manejo da fadiga em mulheres com câncer de mama recebendo quimioterapia.

II- H0- Não há diferença da intensidade da fadiga inicial e da fadiga aos 45 e 90 dias de seguimento.

H1- Há diferença na intensidade da fadiga apresentada inicialmente e aos 45 e 90 dias de seguimento.

III- H0- Não há diferença no *score* dos diferentes domínios da fadiga em mulheres com câncer de mama em quimioterapia aos 45 e 90 dias de seguimento.

H1- Há diferença no *score* dos diferentes domínios da fadiga em mulheres com câncer de mama em quimioterapia aos 45 e 90 dias de seguimento.

4. METODOLOGIA

4.1. Caracterização e desenho do estudo

Tratou-se de um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, duplo cego, de fase II, com taxa de alocação de 1:1, desenvolvido segundo as diretrizes de Consort (2010).

Esta dissertação é parte da pesquisa intitulada “Fadiga no paciente com câncer: explorando o sintoma no paciente cirúrgico e avançando na assistência ao paciente clínico”, financiado pelo MCTI/CNPq/MEC/Capes (Edital Ação Transversal nº 06/2011 – Casadinho/PROCAD, processo nº 552408/2011-5).

4.2. População alvo e local de estudo

A população de estudo foi constituída por mulheres em quimioterapia para câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Goiás que apresentavam fadiga.

A pesquisa foi realizada no setor de quimioterapia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Goiânia, Brasil), que atende as especialidades de oncologia, hematologia, reumatologia e dermatologia. O setor tem capacidade para atender 20 pacientes por dia, podendo chegar a 30 pacientes por dia dependendo do tipo de medicação (intravenosa, intramuscular ou subcutânea). O setor funciona de segunda a sábado e conta com uma equipe de enfermeiras, técnicos de enfermagem, dermatologista, hematologista, farmacêutico e nutricionista. A frequência das visitas das pacientes ao setor de quimioterapia variou entre semanal e a cada 21 dias, a depender do esquema quimioterápico prescrito.

4.3. Critérios de Elegibilidade

4.3.1. Critérios de inclusão

Foram adotados os seguintes critérios para inclusão das mulheres na amostra:

- Ter diagnóstico de adenocarcinoma primário de mama, em qualquer estágio;

- Ter idade entre 30 e 70 anos na data da primeira coleta;
- Estar em tratamento quimioterápico exclusivo;
- Fadiga ≥ 4 – segundo a Escala Numérica da Fadiga (Anexo 2).

4.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as mulheres com:

- Comprometimento da capacidade de compreensão ou comunicação a partir da avaliação do pesquisador;
- Ausência de previsão de tratamento quimioterápico por mais três meses a partir da data de inclusão na pesquisa;
- Baixa funcionalidade física – *Performance status* < 80- segundo a Escala de Karnofsky (Anexo 1).

Foram consideradas perda de seguimento aquelas pacientes que não concluíram o tratamento experimental no tempo prescrito, interromperam a quimioterapia e/ou iniciaram outro tratamento antineoplásico, além da quimioterapia, durante o experimento.

4.4. Amostra e amostragem

O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo de Campos et al. (2011), no qual se assumiu um intervalo de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$), poder estatístico de 80% ($\beta = 20\%$), razão do tamanho da amostra (Grupo 2/Grupo 1) de 1 e uma diferença esperada de médias nos escores de fadiga de 21,4% entre os dois braços de alocação. Assim, a amostra mínima necessária foi de 20 pacientes por grupo, assumindo uma taxa de desistência/potenciais perdas de 15,0% nos 90 dias de tratamento, e resultando numa amostra de 23 pacientes por grupo.

4.5. Recrutamento

O recrutamento de mulheres elegíveis ocorreu através de visitas diárias no período da manhã e da tarde ao setor de quimioterapia. Após leitura da ata de pacientes, que continha, além do diagnóstico médico, o protocolo quimioterápico

prescrito, a enfermeira responsável pela unidade informava quanto tempo de tratamento a paciente ainda tinha. As mulheres que atenderam aos critérios de inclusão foram convidadas a participar da pesquisa.

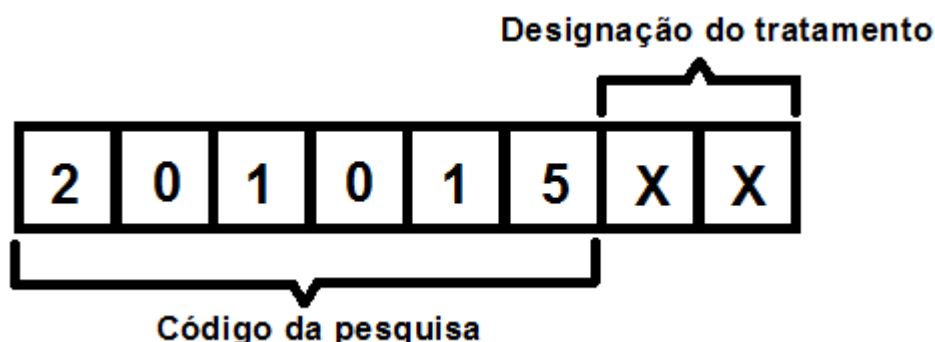
Em caso de aceite, foi realizada leitura na íntegra do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), esclarecimento das dúvidas e assinatura em duas vias, uma para a participante e outra para a pesquisadora, de maneira a garantir o caráter voluntário de sua participação. Após estes procedimentos, foram iniciadas as coletas de dados.

4.6. Randomização

A alocação das mulheres participantes nos dois grupos foi feita de forma aleatória e cega, por um profissional não envolvido diretamente na coleta de dados. Esse profissional organizou 46 envelopes opacos com um código gerado através de um *software*.

Cada envelope continha um código e a designação do tratamento (guaraná ou placebo) que se manteve até o término do estudo. Este código foi formado por um prefixo que contém o código da pesquisa, alusivo à data de primeira submissão do projeto ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), seguido do número com a designação do tratamento (Figura 5). Os envelopes foram selados e mantidos sob guarda do profissional responsável, em sequência aleatória, em local sigiloso, até a última coleta de dados da última participante envolvida no estudo. Nenhum coletador de dados, pesquisador, profissional do hospital, paciente, acompanhante ou cuidador teve acesso aos envelopes até o final das coletas.

Figura 5 - Formatação do código de randomização



O recrutamento, a seleção, a avaliação dos critérios de inclusão e o esclarecimento sobre a pesquisa foram realizados pelo pesquisador no momento da coleta de dados. Após o aceite em participar, a paciente selecionava um envelope e o pesquisador entregava-lhe e o kit de tratamento sorteado.

4.7. Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre os meses de abril de 2016 e dezembro de 2016, com acompanhamento até dezembro de 2016. A duração média de cada entrevista para coleta de dados foi de 40 minutos no *Baseline* e 25 minutos na 2ª e 3ª avaliação, dependendo da situação vivenciada frente à fadiga. Em cada turno, eram feitas de uma até três coletas, de acordo com o número de pacientes.

A equipe de coleta de dados foi composta por três pesquisadoras (pesquisador principal e duas auxiliares de pesquisa), todas enfermeiras. O procedimento foi padronizado de acordo com a *guideline* de coleta (Apêndice C) e todos os envolvidos foram treinados para uniformização do procedimento de coleta antes do período de início da mesma.

No controle telefônico, utilizado para avaliar adesão ao tratamento e efeitos adversos, a duração de cada ligação foi em torno de três a cinco minutos.

4.8. Instrumentos de Coleta de Dados

4.8.1. Instrumentos de inclusão

Para fins de inclusão na pesquisa foram utilizados os seguintes instrumentos:

- Escala de Karnofsky - Performance Status (KPS) - (Anexo 1): O escore varia de 0 a 100%, em que 0% indica morte e 100% saúde plena (KARNOFSKY & BURCHENAL, 1949). Escore igual ou superior a 80% indica que a pessoa tem nenhum ou mínimos sinais e sintomas de doença, sendo considerada uma boa *performance*. O escore deste instrumento foi determinado após avaliação geral da participante.
- Escala Numérica da Fadiga (Anexo 2): é apresentada em uma linha horizontal, com 100mm de extensão, com âncoras nas extremidades em que 0 (zero) significada sem fadiga e 10 (dez) a pior fadiga imaginável. Considerou-se como ponto de corte a fadiga

moderada (≥ 4) e foi solicitado às pacientes que considerassem a fadiga percebida nas últimas 24 horas (ABCP, 2011).

4.8.2. Instrumento de avaliação da Fadiga

Para avaliar a fadiga, o seguinte instrumento foi utilizado:

- Escala de Fadiga de Piper – Revisada (Anexo 3): É um instrumento multidimensional de autorrelato, composto por 22 itens que são distribuídos em três dimensões: Comportamental (itens 2 a 7); Afetiva (itens 8 a 12); Sensorial/Cognitiva/Emocional (itens 13 a 23). Cada item é apresentado individualmente em escala numérica (0 a 10) e foi solicitado ao paciente que considerasse os últimos 7 (sete) dias para responder. O escore total foi calculado pela média de todos os itens do instrumento (itens 2 a 23). Os escores dimensionais foram calculados pela média dos itens contidos em cada dimensão. Foram consideradas fatigadas as pacientes com escores acima de 4 (MOTA, PIMENTA, PIPER, 2009).

Além da escala numérica, o instrumento original possui 1 questão temporal e 4 questões abertas adicionais (item 1 e itens 24 a 27) que não foram utilizadas neste estudo.

4.8.3. Instrumentos complementares

Para coleta de dados sociodemográficos, clínicos, de variáveis independentes e confundidoras, foram utilizados os seguintes instrumentos:

- Ficha de Identificação (Apêndice B): É um instrumento com questões abertas e fechadas que foram coletadas por meio de entrevista. Os dados que as pacientes não souberam informar foram buscados no prontuário.
- Escala numérica da dor (Anexo 4): Objetiva a mensuração da intensidade da dor em valores numéricos. O paciente deve referir sua dor numa escala de zero a dez, sendo zero "nenhuma dor" e dez a "dor máxima imaginável" (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2010).
- Inventário de Depressão de Beck (Anexo 5): É um questionário de autorrelato com 21 itens de múltipla escolha. Neste estudo, apenas o item 16 foi utilizado para avaliar

o prejuízo do sono. O item é pontuado de 0 a 3 e o resultado final é comparado com uma chave em que 0 (zero) significa que não está apresentando sintomas, enquanto 3 (três) significa que está apresentando uma forma grave deles (GORENSTEIN & ANDRADE, 1996).

- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – HADS (Anexo 6): É um instrumento de autorrelato composto por 14 itens, sendo 7 para avaliação de ansiedade e 7 para a depressão. Cada item é graduado de 0 a 3 e os escores são calculados independentemente para cada distúrbio, variando entre 0 e 21. São utilizados como ponto de corte: escore ≥ 8 indicativo de ansiedade e escore ≥ 8 indicativo de depressão (ZIGMOND & SNAITH, 1983).

4.8.4. Instrumentos para avaliação de Eventos Adversos e Adesão ao Tratamento

Para a avaliar os Eventos Adversos (EA), foram utilizados:

- Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos: É um instrumento utilizado para avaliação de EA na área oncológica, baseado em anatomia e/ou fisiopatologia. Os EA são listados por categoria, acompanhados de descrição de gravidade. A gravidade é medida através de graus em que: Grau 0 (zero) nenhum EA; Grau 1 (um) significa EA leve; Grau 2 (dois) EA moderado; Grau 3 (três) EA grave; Grau 4 (quatro) EA com risco de vida ou incapacidade; Grau 5 (cinco) morte relacionada a EA (SAAD et al., 2002).

Foi considerado EA qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença associada temporariamente com o uso do tratamento que pode ou não ser considerado relacionado com o guaraná.

- Ficha de controle de adesão (APÊNCIDE D): É um instrumento aberto, com 3 questões utilizadas para avaliar a adesão e 1 questão contendo observações do pesquisador. As coletas dos dados pertinentes à adesão foram realizadas duas vezes por contato telefônico e uma vez pessoalmente.

4.9. Procedimentos para Coleta de Dados

Após o recrutamento da paciente, confirmação de *performance status* e fadiga, iniciou-se a coleta de dados.

Cada paciente que aceitou participar do estudo assinou o TCLE e foi acompanhada durante 12 semanas, durante as quais foram realizadas três avaliações (Quadro 1).

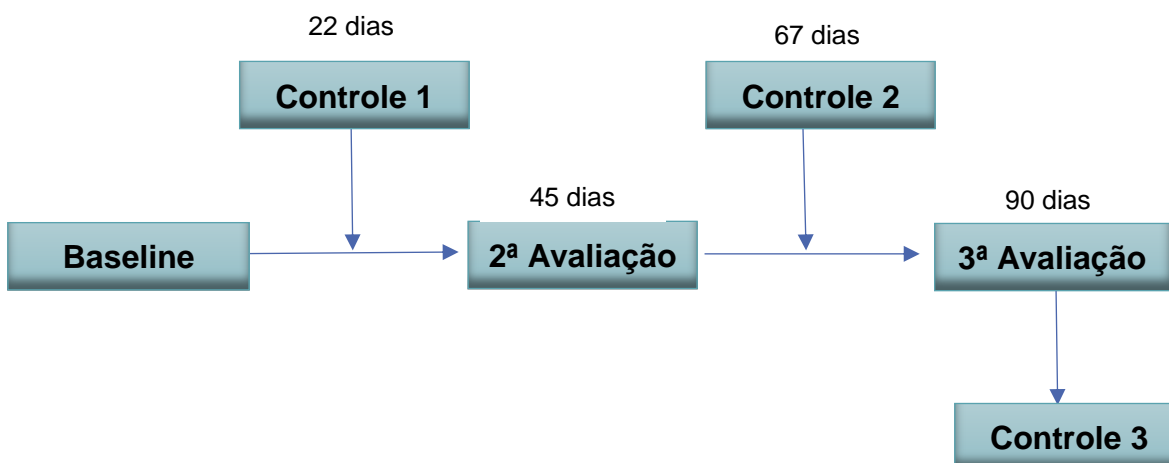
Na primeira avaliação, *baseline*, foram coletados os dados sociodemográficos e clínicos, aplicadas as escalas de Inventário da Depressão de Beck (Item 16), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Escala de Fadiga de Piper- Revisada e Escala numérica da dor.

Na segunda avaliação (45 dias, ± 7 dias), foram aplicadas as escalas de Inventário da Depressão de Beck (Item 16), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Escala de Fadiga de Piper- Revisada e Escala numérica da dor.

Na terceira avaliação (90 dias, ± 7 dias), foram aplicadas as escalas de Inventário da Depressão de Beck (Item 16), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Escala de Fadiga de Piper- Revisada e Escala numérica da dor e ainda o controle 3.

Após o início do tratamento, no intervalo de cada período de avaliação (± 7 dias) e no último dia de tratamento, foi realizado um contato para controle. Ao todo, foram realizados três controles com todas participantes do estudo, sendo os dois primeiros por ligações telefônicas e o último pessoalmente, simultâneo à 3ª avaliação. Estes controles tiveram o propósito de averiguar adesão ao tratamento, acompanhar possíveis efeitos adversos e sanar dúvidas quanto ao programa educativo através de um questionário aberto (Apêndice F).

Quadro 1 – Período de avaliações e controles realizados durante o estudo



4.10. Intervenções

Após randomização e coleta de dados, foram implementadas junto às pacientes as intervenções de acordo com o grupo em que estavam alocadas.

4.10.1. Intervenção para os dois grupos

Em ambos os grupos as pacientes participaram de um Programa Educativo sobre fadiga. Este programa foi elaborado pelas pesquisadoras envolvidas neste estudo e mais duas enfermeiras especialistas em Enfermagem Oncológica, a partir de revisão de literatura e validação por validade aparente. O conteúdo do programa considerou a definição de fadiga, sua manifestação clínica, fisiopatologia, tratamento medicamentoso e tratamento não medicamentoso.

O programa foi apresentado na forma de Folder (Apêndice E) e *Short Message Services* (SMS) semanais (Apêndice F), enviadas pelo *software online* Torpedo Inteligente. A implementação do Programa Educativo sobre fadiga visou à uniformização da educação das participantes, tendo em vista o aspecto cognitivo envolvido em sintomas multidimensionais como a fadiga, a padronização das estratégias e o conteúdo das orientações fornecidas para as participantes e, também visou a reforçar periódica e sistematicamente as informações do estudo para todas as participantes. Não foi avaliada a adesão às recomendações do Programa Educativo sobre fadiga.

4.10.2. Grupo intervenção

O grupo intervenção recebeu duas cápsulas de guaraná (*Paullinia cupana*), que foram auto administradas por via oral. Cada paciente recebeu um kit com três frascos (Figura 6) contendo 60 cápsulas em cada. A orientação foi de ingerir uma cápsula após o café da manhã e uma cápsula após o almoço, por 90 dias.

A padronização do guaraná (*Paullinia cupana*) foi realizada na cor de cápsula branco/branco, tamanho número quatro, contendo 50 mg de extrato seco de guaraná em cada cápsula. O extrato seco (lote 15063090 A) foi fornecido pela SM Empreendimentos Produtos Farmacêuticos LTDA (Anápolis, Goiás, Brasil), manipulados pela Farmácia Nova Derme (Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil) e

embalada pela Farmácia Universitária da Universidade Federal de Goiás (Goiânia, Goiás, Brasil). A extração foi obtida pela forma hidroalcoólica, pH de 4,99, teor de água 2,39% e com um teor de cafeína de 6,40%. O amido de milho foi utilizado como excipiente.

Figura 6 - Kit com três frascos de guaraná/ placebo entregue às pacientes



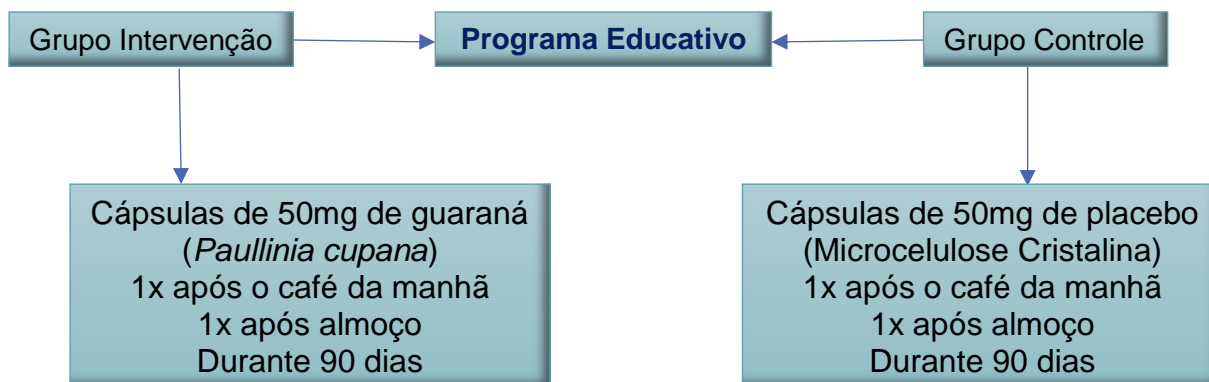
4.10.3. Grupo controle

O grupo controle recebeu placebo. O placebo também foi auto administrado por via oral e cada paciente recebeu um kit com três frascos (Figura 6) contendo 60 cápsulas em cada. A orientação foi de ingerir uma cápsula após o café da manhã e uma cápsula após o almoço por 90 dias.

Cada cápsula, idêntica à de guaraná, na cor branco/branco, tamanho número quatro, continha 50 mg de microcelulose cristalina (substância inócua). A microcelulose cristalina também foi fornecida pela empresa pela SM Empreendimentos Produtos Farmacêuticos LTDA e embalada pela Farmácia Universitária da Universidade Federal de Goiás (Goiânia, Goiás, Brasil).

O Quadro 2 sintetiza o fluxograma das intervenções realizadas de acordo com o grupo por alocação.

Quadro 2 - Intervenções realizadas ao longo do estudo



As pacientes foram orientadas a que, em caso de esquecimento, tomassem apenas a cápsula subsequente.

4.11. Adesão e avaliação de eventos adversos

A adesão ao tratamento proposto foi avaliada pela pesquisadora a cada ligação de controle (3ª semana, 9ª semana e 12ª semana). A conduta orientada em caso de esquecimento da ingestão do tratamento foi de tomar apenas a cápsula subsequente.

Ainda, em cada avaliação, as participantes foram questionadas (Apêndice D) sobre a presença e intensidade de eventos adversos (EA). Estes EAs foram avaliados pelos Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (CTC) (SAAD et al., 2002) e os registros contêm intensidade, relação com a intervenção proposta e ação da pesquisadora frente ao(s) EA(s). Nos casos de relato de eventos adversos leves, foi orientado às pacientes que seguissem com a medicação. Em casos de eventos moderados e/ou intensos, as participantes foram orientadas a suspender a medicação.

4.12. Variáveis do Estudo

4.12.1. Variável de desfecho

A variável de desfecho do presente estudo foi Fadiga, em termos de ocorrência e intensidade. A fadiga foi avaliada antes do início da intervenção

(*baseline*), 45 dias após a primeira avaliação (± 7 dias) e 90 dias após a primeira avaliação (± 7 dias).

4.12.2. Variáveis independentes

As variáveis coletadas para caracterizar a amostra do estudo e para investigar a associação à fadiga estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3 – Apresentação das variáveis independentes utilizadas para caracterização da amostra

Variáveis Sociodemográficas		
Variáveis	Coleta	Referência para análise
Idade	Auto relato	Nº de anos
Escolaridade	Auto relato	Nº de anos
Renda <i>per capita</i>	Auto relato	Em reais/mês ^a
Estado marital	Auto relato	Com companheiro Sem companheiro
Cor da Pele (autodeclarada)	Auto declaração	Branca Não Branca ^b
Emprego Formal ^c	Auto relato	Sim Não
Variáveis Clínicas		
Diagnóstico Médico	Busca em prontuário	Carcinoma Ductal Invasivo Carcinoma Lobular Invasivo
Tratamento antineoplásico	Busca em prontuário	Taxanos Outros
IMC	Fórmula IMC: Peso/Altura ²	Em m ²
Excesso de Peso ^d	De acordo com IMC	Sim Não
Uso de tabaco	Auto relato	Sim Não
Comorbidades	Auto relato	Nenhuma ≥ 1

^a Salário mínimo na data de coleta: R\$ 880,00, cotação do dólar: \$ 3,23; ^b Não branca: Negra ou parda. ^c Emprego Formal: De acordo com o Ministério do Trabalho, que possui carteira assinada; ^d Excesso de peso: Caracterizado por $\geq 25\text{kg/m}^2$ conforme Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000); IMC: Índice de Massa Corpórea; KPS: Escala de Karnofsky.

4.12.3. Variáveis confundidoras

As variáveis confundidoras desse estudo estão descritas no Quadro 4.

Quadro 4 - Variáveis confundidoras utilizadas no estudo e método de avaliação

Variáveis Confundidoras		
Variáveis	Coleta	Referência para análise
Dor	Escala numérica	Média
Ansiedade	HADS-A	Sim Não
Depressão	HADS-D	Sim Não
Sono	IDB	Com alteração Sem alteração

HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. IDB: Inventário da Depressão de Beck.

4.13. Análise estatística

Os dados foram analisados no programa estatístico *Stata*, versão 14.0. Inicialmente, foi realizado o teste de *Shapiro-Wilk* para verificação da normalidade das variáveis quantitativas (RAZALI & WAH, 2011).

As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequência absoluta e relativa e as quantitativas como média e desvio-padrão (DP) (CHANGAMIRE et al., 2015).

Os testes *t* de *Student* para amostras independentes ou U-de *Mann-Whitney* (variáveis quantitativas) e qui-quadrado de *Pearson* (χ^2) ou exato de *Fisher* (variáveis qualitativas) (SOLDATELI et al., 2015) foram utilizados para comparar a distribuição das características sociodemográficas e clínicas entre os grupos.

Para verificar o efeito das intervenções no decorrer dos períodos analisados nos escores de fadiga em cada grupo (avaliação intragrupo), foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas com correção de *Greenhouse-Geiser*. Em caso de significância estatística nesse teste, análises de post hoc de *Bonferroni* foram conduzidas para realizar as comparações múltiplas nos escores entre os períodos investigados.

Para analisar o efeito das intervenções nos escores médios da fadiga entre os grupos (avaliação intergrupo), foi utilizado o teste *t* de *Student* para amostras independentes para cada período investigado (Baseline, 2ª avaliação, 3ª avaliação) (CHANGAMIRE et al., 2015).

O efeito do tratamento ao final de 45 e 90 dias nos escores globais médios da Escala de Fadiga de Piper (EFP) e em cada dimensão (variáveis dependentes) foi analisado por regressão linear múltipla (SOBH et al., 2008).

O modelo foi ajustado pelas seguintes variáveis: idade, escolaridade,

comorbidade, diagnóstico médico, tratamento, excesso de peso, ansiedade, depressão, dor, alteração do sono e grupo investigado.

Após a regressão, o Eta quadrado (η^2) foi calculado como medida de tamanho do efeito. Valores de η^2 de 0.02-0.12, 0.13 a 0.25 e ≥ 0.26 refletiram efeitos pequenos, moderado e grandes efeitos do tratamento, respectivamente (BOWERS et al., 2016).

Para verificar o efeito do tratamento no final de 45 e 90 dias nas taxas de fadiga, a partir da regressão binomial negativa bivariada e multivariada com variância robusta (POSTON et al., 2015). O principal desfecho foi a presença de fadiga ao final de cada período, dicotomizada em não e sim. Foram consideradas mulheres com fadiga aquelas com escores ≥ 4 na EFP. Foram incluídas no modelo de regressão as seguintes variáveis: idade, escolaridade, diagnóstico médico, tratamento, comorbidades, excesso de peso, ansiedade, depressão, dor, alteração do sono e grupo investigado. Essas variáveis foram escolhidas por apresentarem alta correlação com o desfecho investigado (EGBEWALE, 2015) ou por serem consideradas potenciais variáveis de confusão (idade e escolaridade).

Os resultados foram expressos em risco relativo bruto (RR) e risco relativo ajustado (RRA), acompanhados dos respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Em todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.14. Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – instituição de saúde onde os dados foram coletados – e obteve aprovação sob o número 1.418.625 (Anexo 9).

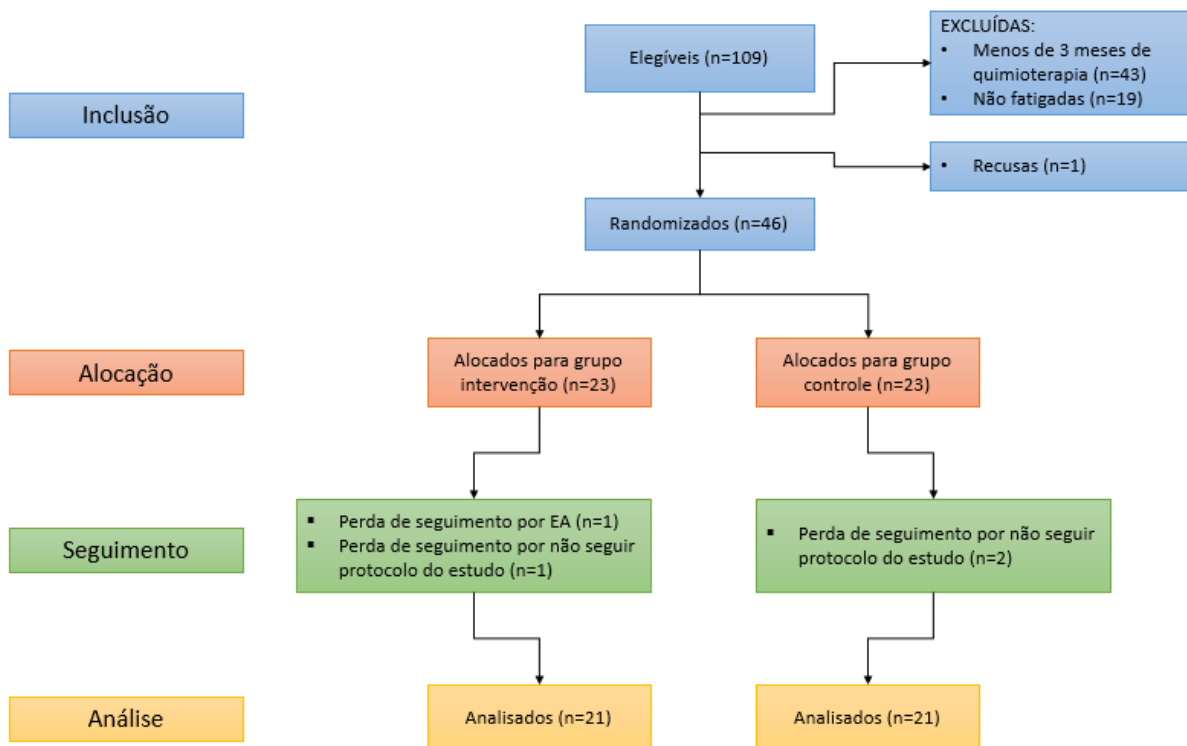
Este estudo foi registrado na plataforma americana *Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov>) sob número 51105715.4.0000.5078 e na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaio Clínico – ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>) sob o número U1111-1189-3797.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da Amostra

Conforme pode ser observado na Figura 3, das 109 mulheres com câncer de mama em quimioterapia no período do estudo, 62 foram excluídas e uma recusou participar. Assim, a amostra foi de 46 pacientes, com três perdas no segmento.

Figura 7 - Fluxo de avaliação, inclusão e seguimento das participantes



Os dados referentes às características sociodemográficas das participantes de ambos os grupos estão apresentados na Tabela 1. Como pode ser observado, constatou-se homogeneidade entre os dois grupos.

Tabela 1 – Distribuição da amostra (n=42) segundo grupo de alocação e características sociodemográficas

Variáveis	Grupo Intervenção	Grupo Controle	p
	(n = 21)	(n = 21)	
Idade (anos) , Média \pm DP ^d	47,2 \pm 9,9	50,1 \pm 8,4	0,199 ^a
Escolaridade (anos) , Média \pm DP ^d	8,4 \pm 4,3	8,2 \pm 4,3	0,748 ^b
Renda per capita , Média \pm DP ^{d,e}	631,1 \pm 63,6	660,8 \pm 95,2	0,235 ^a
Estado marital			
Com companheiro	17 (81,0)	11 (52,4)	0,050 ^c
Sem companheiro	4 (19,0)	10 (47,6)	
Cor da pele (autodeclarada)			
Branca	9 (42,9)	8 (38,1)	0,753 ^c
Não branca	12 (57,1)	13 (61,9)	
Emprego formal			
Não	14 (66,7)	11 (52,4)	0,246 ^c
Sim	7 (33,3)	10 (47,6)	

^a Teste t de *Student* para amostras independentes; ^b Teste U de *Mann-Whitney*; ^c Teste qui-quadrado de *Pearson*; ^d Desvio-padrão; ^e *Missing: 2*.

As características das mulheres quanto aos dados clínicos estão apresentadas na Tabela 2. Verificou-se homogeneidade entre os dois grupos.

Tabela 2 – Distribuição da amostra (n=42) segundo grupo de alocação e características clínicas no período basal

Variáveis	Grupo Intervenção	Grupo Controle	p
	(n = 21) (%)	(n = 21) (%)	
Diagnóstico médico			
Carcinoma ductal invasivo	19 (90,5)	17 (81,0)	0,663 ^d
Carcinoma lobular invasivo	2 (9,5)	4 (19,0)	
Tratamento antineoplásico			
Taxanos	9 (42,9)	12 (57,1)	0,355 ^c
Outros	12 (57,1)	9 (42,9)	
IMC^g (kg/m²), Média ± DP^e	26,7 ± 3,6	25,9 ± 2,7	0,428 ^a
Excesso de peso			
Não	6 (28,6)	6 (28,6)	1,000 ^c
Sim	15 (71,4)	15 (71,4)	
Uso de tabaco^f			
Não	18 (85,7)	18 (85,7)	1,000 ^d
Sim	3 (14,3)	3 (14,3)	
Número de comorbidades			
Nenhuma	16 (76,2)	11 (52,4)	0,107 ^c
≥ 1	5 (23,5)	10 (47,6)	
Escala numérica da dor, Média ± DP^e	3,6 ± 3,3	3,4 ± 2,9	0,883 ^a
Escala de <i>Karnofsky</i>, Média ± DP^e	89,5 ± 5,0	91,4 ± 5,7	0,247 ^b
Performance Status (%)			
80	3 (14,3)	2 (9,5)	0,445 ^c
90	16 (76,2)	14 (66,7)	
100	2 (9,5)	5 (23,8)	
Escala numérica da fadiga, Média ± DP^e	6,7 ± 1,6	6,7 ± 1,4	0,766 ^b
HADS-A^h, Média ± DP^e	7,5 ± 3,6	8,1 ± 3,7	0,619 ^a
Ansiedade			
Não	15 (71,4)	11 (52,4)	0,204 ^c
Sim	6 (28,6)	10 (47,6)	
HADS-Dⁱ, Média ± DP^e	7,7 ± 3,5	9,2 ± 3,1	0,149 ^b
Depressão			
Não	12 (57,1)	8 (38,1)	0,217 ^c
Sim	9 (42,9)	13 (61,9)	
Sono			
Sem alterações	8 (38,1)	11 (52,4)	0,353 ^c
Com alterações	13 (61,9)	10 (47,6)	

^a Teste t de *Student* para amostras independentes; ^b Teste U de *Mann-Whitney*; ^c Teste qui-quadrado de Pearson; ^d Teste exato de Fisher; ^e Desvio-padrão; ^f Na vida; ^g Índice de Massa Corpórea; ^h Escala de Hospitalar de Ansiedade e Depressão- Ansiedade; ⁱ Escala de Hospitalar de Ansiedade e Depressão- Depressão.

5.2. Avaliação intragrupo

A consistência interna do alfa de *Cronbach* da EFP no início do estudo foi de 0,814 (0,849 para o grupo intervenção e 0,760 para o grupo controle). A Tabela 3 apresenta a análise dos resultados dos escores médios da EFP nas três fases da

intervenção dentro do mesmo grupo (avaliação intragrupo).

No grupo intervenção, a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas com correção de *Greenhouse-Geisser* mostrou que os escores médios globais da escala de Piper diminuíram estatisticamente no decorrer das três avaliações analisadas ($F: 32,3; p < 0,002$). Testes de *post hoc* usando correção de *Bonferroni* mostraram redução no escore médio total do início da administração do guaraná (*Baseline*) para a 2ª avaliação do experimento (5,1 versus 4,0; $p < 0,05$) e do início da administração (*Baseline*) para a 3ª avaliação (5,1 versus 3,4; $p < 0,05$). O teste Revelou ainda diminuição do grau de fadiga estatisticamente significativa da 2ª avaliação para a 3ª avaliação (4,0 versus 3,4; $p < 0,05$) (Tabela 3).

Observou-se também redução significativa dos escores médios dos três domínios no decorrer das avaliações investigadas: comportamental ($F: 17,7; p < 0,001$); afetiva ($F: 23,1; p < 0,001$) e sensorial/cognitiva/emocional ($F: 18,7; p < 0,001$). Análises de *post hoc* indicaram redução significativa dos escores médios dos três domínios do *baseline* para seis semanas do experimento (2ª avaliação), do *baseline* para a 3ª avaliação e do período da 2ª avaliação para a 3ª ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Avaliação intragrupo dos escores médios da Escala de Fadiga de Piper durante as três avaliações da intervenção

EFP	Avaliações	Grupo Intervenção (n = 21)		Grupo Controle (n = 21)		
		Média ± DP ^d	F, p ^e	Média ± DP ^d	F, p ^e	
Total	<i>Baseline</i>	5,1 ± 1,3 ^a	32,3, < 0,001	5,0 ± 1,2	0,3, 0,741	
	2ª Avaliação	4,0 ± 1,3 ^b		5,1 ± 1,0		
	3ª Avaliação	3,4 ± 1,3 ^c		5,2 ± 1,1		
Dimensões						
	Comportamental	<i>Baseline</i>	5,6 ± 1,7 ^a	17,7, < 0,001	5,4 ± 1,8	2,6, 0,100
		2ª Avaliação	4,4 ± 1,9 ^b		6,0 ± 1,5	
3ª Avaliação		3,9 ± 1,7 ^c	6,1 ± 1,7			
Afetiva	<i>Baseline</i>	6,3 ± 1,8 ^a	23,1, < 0,001	6,6 ± 1,6	0,5, 0,577	
	2ª Avaliação	4,9 ± 1,7 ^b		6,3 ± 1,5		
	3ª Avaliação	4,2 ± 1,7 ^c		6,5 ± 1,5		
Sensorial/cognitiva/ emocional	<i>Baseline</i>	4,4 ± 1,6 ^a	18,7, < 0,001	4,0 ± 1,4	0,4, 0,936	
	2ª Avaliação	3,3 ± 1,3 ^b		4,1 ± 1,1		
	3ª Avaliação	2,8 ± 1,3 ^c		4,1 ± 1,0		

Nota: os sobrescritos ^{a, b e c} indicam diferença significativa entre os grupos (Teste de *Bonferroni*); ^d Desvio-padrão; ^e ANOVA de medidas repetidas com correção de *Greenhouse-Geisser*.

No grupo controle, não ocorreu redução do grau de fadiga comparando-se os

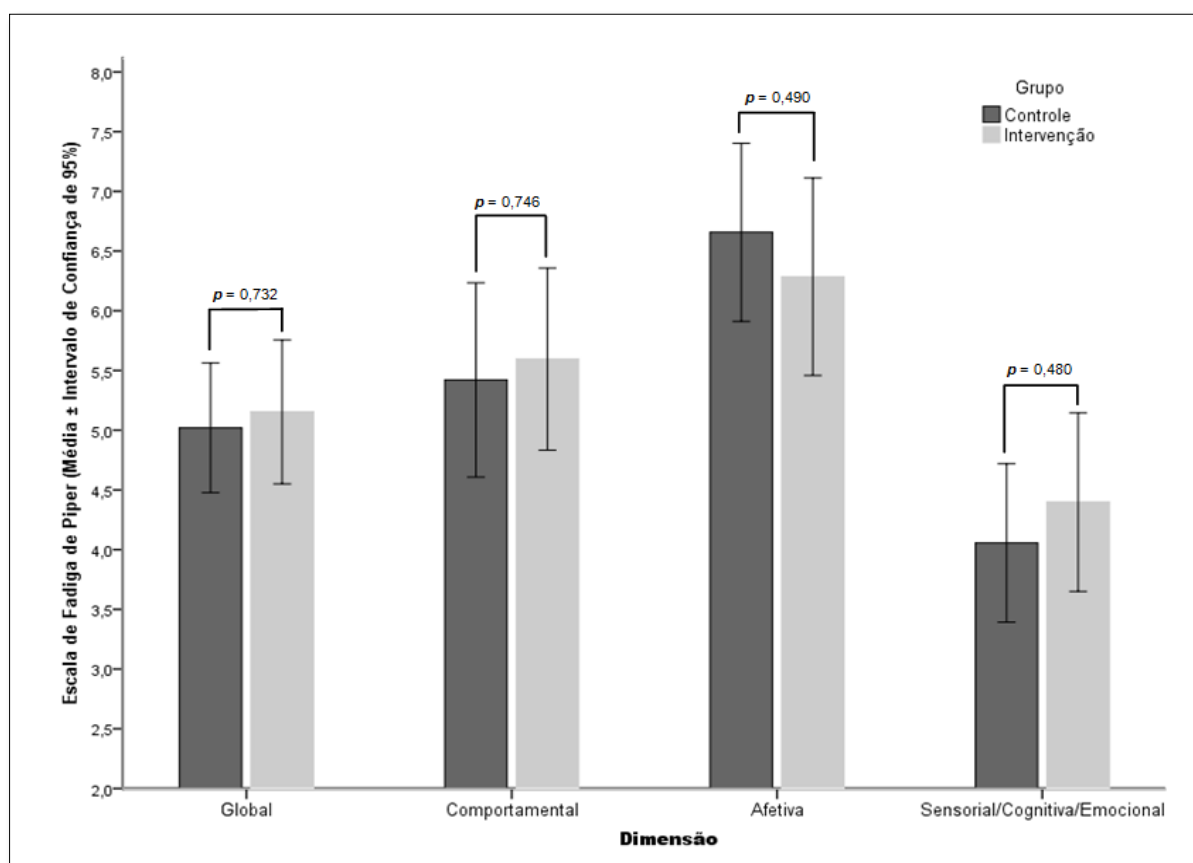
períodos avaliados, tanto em relação ao escore total ($F: 0,3; p = 0,741$) como para as dimensões comportamental ($F: 2,6; p = 0,100$), afetiva ($F: 0,5; p = 0,577$) e sensorial/cognitiva/emocional ($F: 0,4; p = 0,936$).

5.3. Avaliação intergrupo

5.3.1. Efeito do tratamento nos escores médios de fadiga

A comparação dos escores médios da EFP entre os grupos (avaliação intergrupo) são mostrados nas Figuras 8, 9 e 10.

Figura 8 – Comparação dos escores médios das dimensões da Escala de Fadiga de Piper entre o grupo controle e intervenção no *baseline*

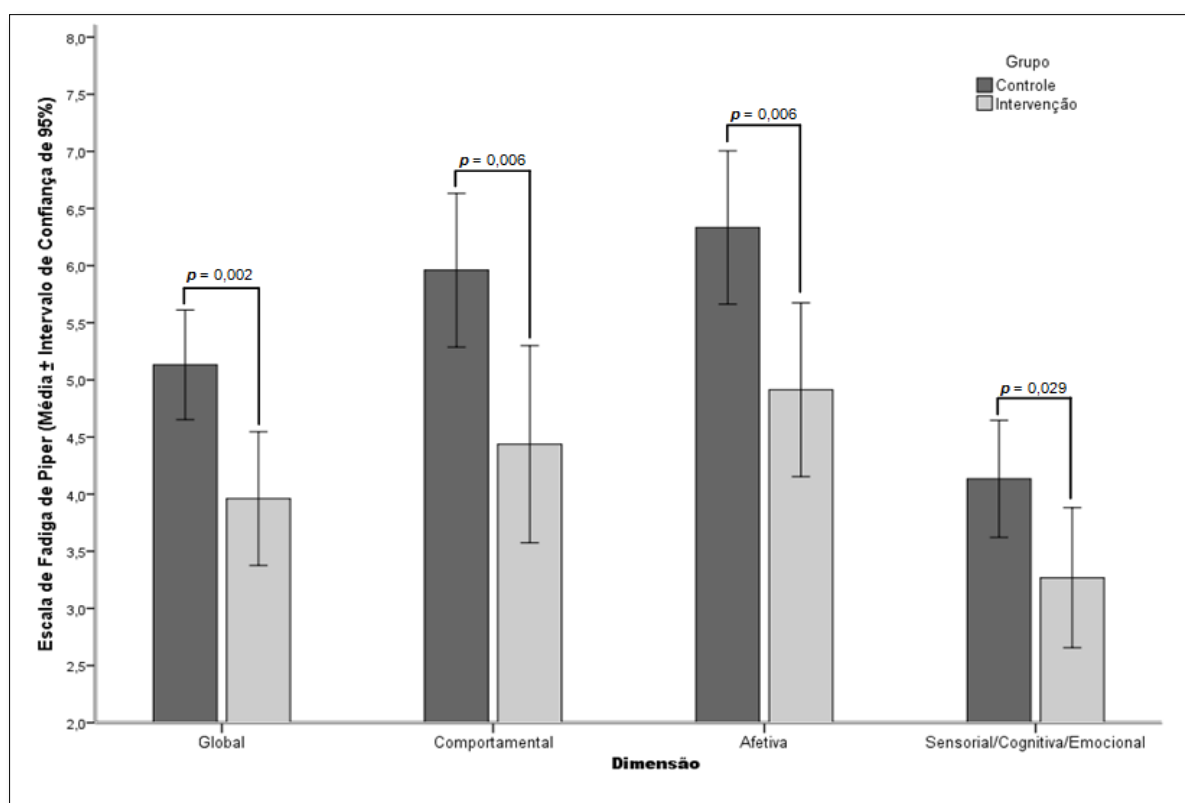


No início do experimento (*baseline*), não se observou diferença significativa entre os grupos controle e intervenção nos escores médios total (5,1 *versus* 5,0; $p = 0,732$) e nas dimensões comportamental (5,6 *versus* 5,4; $p = 0,746$), afetiva (6,3 *versus* 6,7; $p = 0,490$) e sensorial/cognitiva/emocional (4,4 *versus* 4,1; $p = 0,480$) da

EFP (Figura 8).

Na 2ª avaliação, o grupo intervenção apresentou escore médio total de fadiga estatisticamente menor do que no grupo controle (4,0 versus 5,1; $p = 0,002$). Além disso, as participantes do grupo intervenção apresentaram escores médios significativamente menores do que o Grupo Controle para as dimensões comportamental (3,9 versus 6,1; $p < 0,001$), afetiva (4,2 versus 6,5; $p < 0,001$) e sensorial/cognitiva/emocional (2,8 versus 4,1; $p < 0,001$) da EFP ao final de 45 dias de tratamento (Figura 9).

Figura 9 – Comparação dos escores médios das dimensões da Escala de Fadiga de Piper entre o grupo controle e intervenção na 2ª avaliação (45 dias).

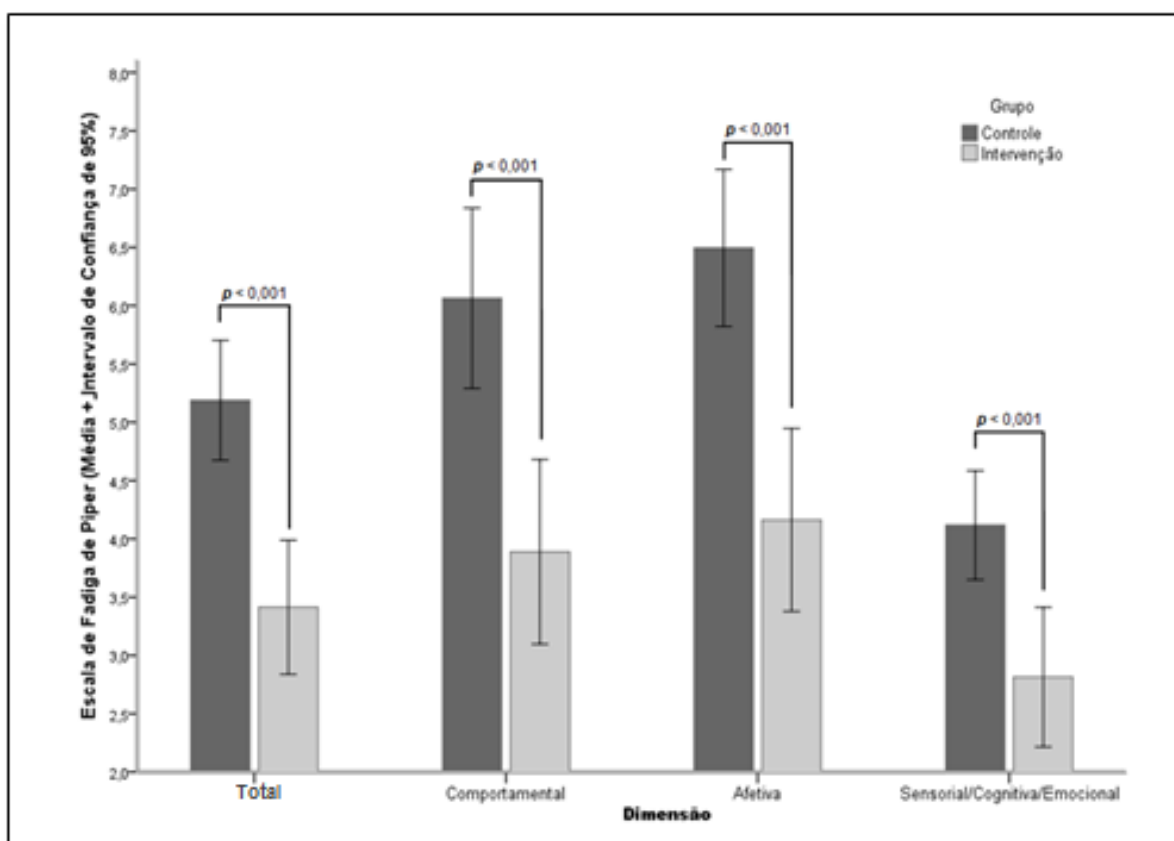


Em análise de regressão linear ajustada para idade, escolaridade, excesso de peso, diagnóstico médico, tratamento antineoplásico, comorbidades, ansiedade, depressão, alteração no sono, dor e tipo de tratamento, verificou-se ausência de efeito no escore médio total da EFP ($p = 0,109$) e nas dimensões comportamental ($p = 0,166$), afetiva ($p = 0,135$) e sensorial/cognitiva/emocional ($p = 0,327$) após 45 dias de tratamento (Tabela 4).

Ao final do experimento (3ª avaliação), o grupo intervenção também

apresentou escore médio estatisticamente menor que o controle (3,4 *versus* 5,2; $p < 0,001$). Os escores médios no grupo intervenção ainda se apresentaram menores do que no grupo controle nas dimensões comportamental (3,9 *versus* 6,1; $p < 0,001$), afetiva (4,2 *versus* 6,5; $p < 0,001$) e sensorial/cognitiva/emocional (2,8 *versus* 4,1; $p < 0,001$) (Figura 10).

Figura 10 - Comparação dos escores médios das dimensões da Escala de Fadiga de Piper entre o grupo controle e intervenção na 3ª avaliação (90 dias)



Ao final de 90 dias, o modelo linear ajustado mostrou que o tratamento reduziu em 1,32 o escore total de fadiga quando comparado ao grupo controle ($\beta = -1,32$; $p = 0,006$). Verificou-se também diminuição de 1,24 pontos na dimensão comportamental ($\beta = -1,24$; $p = 0,039$), 1,87 na dimensão afetiva ($\beta = -1,87$; $p = 0,006$) e 1,10 na sensorial/cognitiva/emocional ($\beta = -1,10$; $p = 0,022$).

Conforme pode se observar na tabela 4, verificou-se efeito moderado do tratamento com 50 mg de guaraná na redução da fadiga total ($\eta^2 = 0,22$), na dimensão comportamental ($\eta^2 = 0,13$), afetiva ($\eta^2 = 0,22$) e sensorial/cognitiva/emocional ($\eta^2 = 0,16$).

Tabela 4 - Efeito do tratamento com guaraná (*Paullinia cupana*) nos escores médios da EFP

EFP	β^a	IC 95% ^b	EP ^c	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>R</i> ²	η^2
Total							
2ª Avaliação	-0,58	-1,31; 0,13	0,36	-1,65	0,109	0,42	0,08
3ª Avaliação	-1,32	-2,23; - 0,40	0,44	-2,95	0,006	0,35	0,22
Dimensão							
Comportamental							
2ª Avaliação	-0,69	-1,70; 0,30	0,49	-1,42	0,166	0,44	0,06
3ª Avaliação	-1,24	-2,42; - 0,06	0,57	-2,16	0,039	0,42	0,13
Afetiva							
2ª Avaliação	-0,81	-1,89; 0,26	0,52	-1,53	0,135	0,26	0,07
3ª Avaliação	-1,87	-3,16; - 0,58	0,63	-2,97	0,006	0,27	0,22
Sensorial/cognitiva/emocional							
2ª Avaliação	-0,42	-1,30; 0,44	0,42	-1,00	0,327	0,15	0,03
3ª Avaliação	-1,10	-2,04; - 0,17	0,45	-2,43	0,022	0,16	0,16

a. β = valor do coeficiente de regressão, refere-se aos efeitos estimados para o grupo de tratamento quando comparado ao grupo controle (grupo de referência); b. IC= Intervalo de confiança de 95%; c. EP= Erro padrão; *t*-*R*²: Coeficiente de determinação; η^2 =Eta quadrado.

5.4. Efeito do tratamento na taxa de fadiga

A Tabela 5 mostra os efeitos do tratamento com guaraná e comparação dos grupos na taxa de fadiga em cada período analisado.

Tabela 5 - Efeito do tratamento com guaraná nas taxas de fadiga no decorrer dos períodos investigados, por grupo de estudo

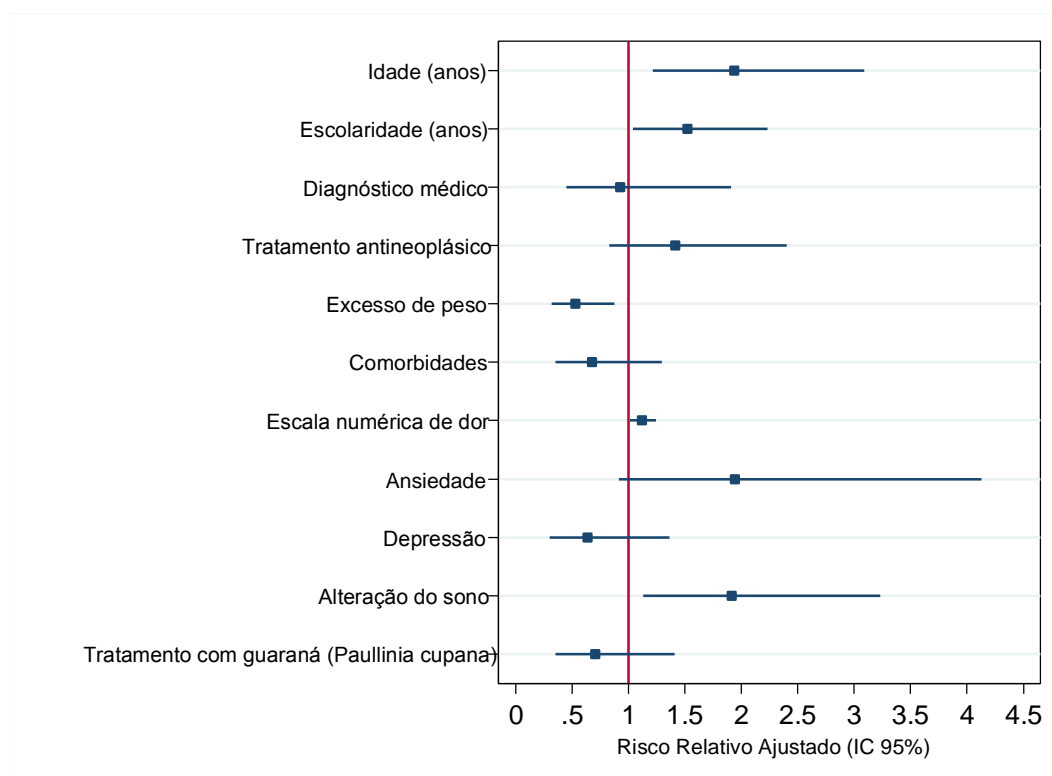
Avaliações	Grupos	Fadiga		RR ^a bruto (IC 95%) ^b	<i>p</i>
		Não (%)	Sim (%)		
Baseline	Grupo Controle	4 (19,0)	17 (81,0)	1,00	0,447
	Grupo Intervenção	6 (28,6)	15 (71,4)	0,88 (0,62-1,24)	
2ª Avaliação	Grupo Controle	5 (23,8)	16 (76,2)	1,00	0,042
	Grupo Intervenção	12 (57,1)	9 (42,9)	0,56 (0,32-0,98)	
3ª Avaliação	Grupo Controle	4 (19,0)	17 (81,0)	1,00	0,004
	Grupo Intervenção	15 (71,4)	6 (28,6)	0,35 (0,17-0,72)	

^a Risco relativo; ^b Intervalo de confiança de 95%.

No início do estudo, não se observou diferença nas taxas de fadiga entre os grupos investigados (RR: 0,88; IC 95%: 0,62-1,24; $p = 0,447$). Após 45 dias de tratamento (2ª avaliação), foi observada redução de 44% na taxa de fadiga do grupo intervenção (RR: 0,56; $p = 0,042$). Ao final de 90 dias de tratamento (3ª avaliação), uma redução de 65% na taxa de fadiga foi verificada no grupo intervenção (RR: 0,35; $p = 0,004$).

Em análise multivariada ajustada por idade, escolaridade, excesso de peso, diagnóstico médico, tratamento antineoplásico, comorbidades, ansiedade, depressão, alteração no sono, dor e tipo de tratamento (Figura 11), verificou-se ausência de efeito no tratamento quanto à taxa de fadiga ao final de 45 dias (RR ajustado [RRA]: 0,70; IC 95%: 0,35-1,40; $p = 0,323$). Por outro lado, fadiga foi estatisticamente associado à idade (RRA: 1,93; IC 95%: 1,21-3,08; $p = 0,006$), escolaridade (RRA: 1,52; IC 95%: 1,04-2,22; $p = 0,030$), excesso de peso (RRA: 0,52; IC 95%: 0,32-0,87; $p = 0,013$), dor (RRA: 1,12; IC 95%: 1,01-1,24; $p = 0,027$), e alterações do sono (RRA: 1,91; IC 95%: 1,13-3,23; $p = 0,015$) nos 45 dias.

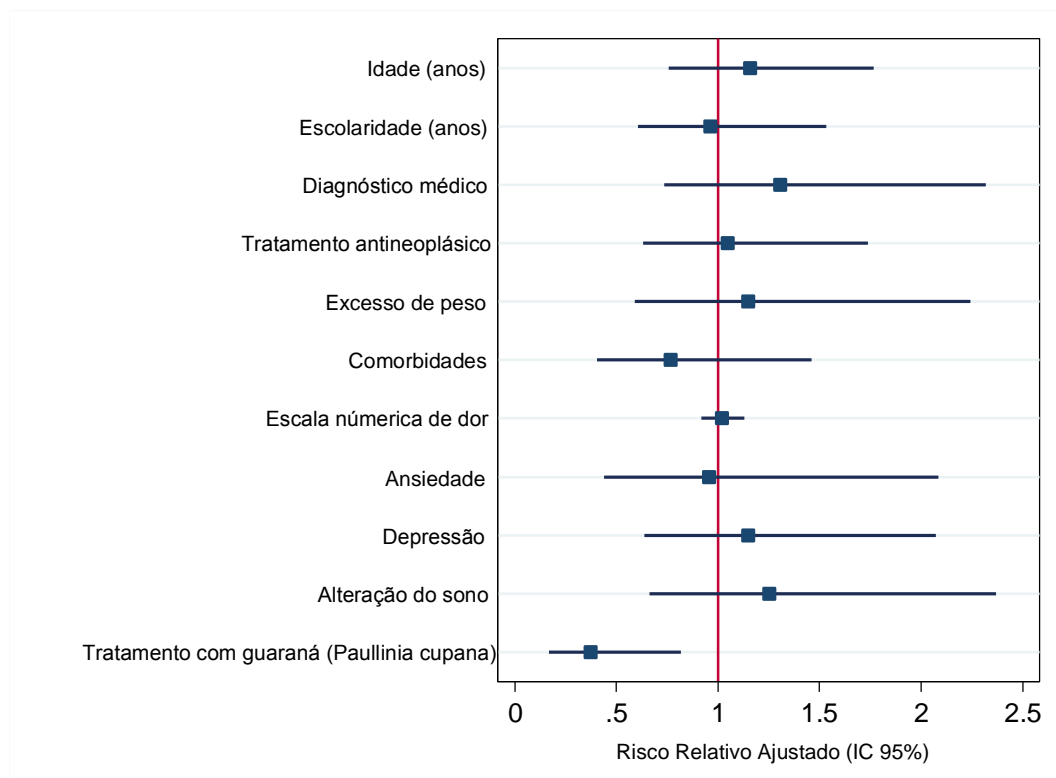
Figura 11. Efeito do tratamento com guaraná (*Paullinia cupana*) na fadiga de mulheres com câncer de mama com 45 dias



Ao final de 90 dias de tratamento, verificou-se no modelo ajustado a redução

de 63% na taxa de fadiga (RRA: 0,37; IC 95%: 0,16-0,81; $p = 0,014$). Não foi verificada associação entre as outras variáveis e fadiga ao final do estudo (Figura 12).

Figura 12 - Efeito do tratamento com guaraná (*Paullinia cupana*) na fadiga de mulheres com câncer de mama com 90 dias



Os eventos adversos (EA) apresentados durante o tratamento ocorreram nos dois grupos (Tabela 6).

Tabela 6 - Eventos adversos apresentados ao longo de 90 dias, conforme grupo de alocação

Eventos	Grupo Intervenção	Grupo Controle	p^a
	(n=21)	(n=21)	
	n (%)	n (%)	
Algum Evento Adverso	6 (28,6)	9 (42,9)	0,334
Palpitação	2 (9,5)	5 (23,8)	0,410
Náusea	1 (4,8)	2 (9,5)	1,000
Insônia	2 (9,5)	3 (14,3)	1,000

Ansiedade	2 (9,5)	2 (9,5)	1,000
Diarreia	1 (4,8)	2 (9,5)	1,000
Xerostomia	1 (4,8)	3 (14,3)	0,606
Pele seca	2 (9,5)	1 (4,8)	1,000
Cefaleia	1 (4,8)	1 (4,8)	1,000

^a Teste exato de Fisher

Um total de 15 mulheres relatou pelo menos um tipo de evento adverso (9 do grupo controle e 6 do grupo intervenção) em um total 31 eventos (19 grupo controle e 12 no grupo intervenção) no período de 90 dias de tratamento.

6. DISCUSSÃO

As variáveis sociodemográficas e clínicas que poderiam influenciar os resultados não apresentaram diferença entre os grupos. Foram elas: idade, escolaridade, renda, estado marital, cor da pele, emprego formal, diagnóstico médico, tratamento antineoplásico, IMC, excesso de peso, uso de tabaco, número de comorbidades, dor, ansiedade, depressão e alterações do sono.

Foram analisados dados de 42 mulheres com câncer de mama em quimioterapia. A média de idade das mulheres participantes foi de 47 anos no grupo intervenção e 50 no grupo controle (Tabela 1), semelhantes às médias de outros estudos que utilizaram guaraná no tratamento da fadiga (MIRANDA et al., 2009; CAMPOS et al., 2011; DEL GIGLIO et al., 2013; MARTINS et al., 2016) e também de estudos nacionais e internacionais da mesma temática (ANDRYKOWSKI et al., 1998; BROECKEL et al., 1998; WOO et al., 1998; JACOBSEN et al., 1999; REUTER et al., 2006; THOMPSON, 2007; BANTHIA et al., 2009; SO et al., 2009; SOARES et al., 2012; KIM et al., 2013; RODBY et al., 2016).

A escolaridade média da amostra em ambos os grupos foi semelhante à média da população brasileira, que é 7,7 anos de estudo (INEP, 2014). O grupo intervenção apresentou uma média de 8,4 anos e o grupo de controle 8,2 anos. Os estudos nacionais que utilizaram o guaraná para o controle da fadiga não utilizaram a escolaridade como um dado, porém resultados semelhantes foram observados em outros estudos com pacientes com câncer de mama (SERVAES, VERHAGEN, BLEIJENBERG, 2002; CARPENTER et al., 2004; BERGER et al., 2007; DONOVAN et al., 2007; JANZ et al., 2007; THOMPSON, 2007; BLAIR et al., 2008; PINHEIRO et al., 2013; OLIVEIRA, 2016; FORMOLO & FADANELLI, 2016).

No que se refere à renda familiar *per capita*, a média nacional é de R\$ 1.226, segundo dados do IBGE (2016). No presente estudo, foi observada uma renda abaixo da média, sendo R\$ 631 no grupo intervenção e R\$ 660 no grupo controle. Apesar de ser abaixo da média nacional, os números se assemelham aos de muitos estados brasileiros, como Ceará (R\$ 680), Pará (R\$ 672) e Alagoas (R\$ 598,00) (IBGE, 2016). Resultado semelhante foi observado em alguns estudos com perfil sociodemográfico de mulheres com câncer de mama (LEITE et al., 2012; OLIVEIRA, 2016; FONSECA et al., 2017).

O fato de as mulheres apresentarem renda *per capita* abaixo da média nacional pode ser explicado porque, ao iniciar o tratamento quimioterápico, muitas mulheres, por não possuírem emprego formal, param de trabalhar e gerar renda (ULYSSES DE CARVALHO, 2008; SILVA et al., 2009). Outro fator que deve ser levado em consideração é que 100% das coletas foram realizadas em um hospital que atende exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), fato que pode explicar baixo poder aquisitivo (PORTO, SANTOS, UGÁ, 2006).

Neste estudo, mais da metade das pacientes vivia com companheiro(a), dado que foi observado tanto no grupo intervenção (81%) como no grupo controle (52%), semelhante a outros estudos com mulheres com câncer de mama (BERGER et al., 2007; DONOVAN et al., 2007; JANZ et al., 2007; MEESKE et al., 2007; THOMPSON, 2007; BLAIR et al., 2008; KIM et al., 2008; DE VRIES et al., 2009; SO et al., 2009; WIELGUS et al., 2009; HUANG et al., 2010; LEITE et al., 2012; KIM et al., 2013; OLIVEIRA, 2016; FONSECA et al., 2017).

Quanto à cor da pele, a maioria das mulheres se declara não branca em ambos os grupos, sendo 57,1% no grupo intervenção e 61,9% no grupo controle, diferentemente de um estudo (CAMPOS et al., 2011) que utilizou guaraná no tratamento da fadiga de pacientes com câncer de mama. Essa diferença pode ser justificada pela diferença populacional nos dois estados onde o estudo foi realizado. O estudo de Campos et al. (2011) foi realizado no estado de São Paulo, em que a maioria da população se declara branca (64,5%), diferentemente do estado de Goiás, onde a maioria da população se declara não branca (52,1%). Os dados obtidos nesse estudo vão ao encontro da porcentagem de não brancos na população brasileira (54,5%) (IBGE, 2014) e de outros trabalhos publicados sobre o câncer de mama (SILVA, 2009; FONSECA et al., 2017).

Emprego formal é definido pelo Ministério do Trabalho e Emprego como aquele em que o trabalho é exercido com carteira assinada, de acordo com a legislação trabalhista vigente. No presente estudo, observou-se que a maior parte das mulheres com câncer não apresentava emprego formal, tanto no grupo intervenção (66,7%) como no grupo controle (52,4%), corroborando com outros estudos realizados na mesma população (DHRUVA et al., 2010; HADDAD et al., 2015; FONSECA et al., 2017)

Quanto ao diagnóstico médico, a maioria das pacientes foi diagnosticada com carcinoma ductal invasivo, o que representa 90,5% no grupo intervenção e 81% no

grupo de controle (Tabela 2). De acordo com o INCA (2001), este é o tipo mais comum de tumor mamário, seguido por carcinoma lobular invasivo. Resultados semelhantes são encontrados na literatura (OLIVEIRA, SILVA, 2010; PINHEIRO et al., 2013; HADDAD et al., 2015)

No que se refere ao tratamento antineoplásico sistêmico no momento do *baseline*, tanto no grupo intervenção (42,9%) quanto no grupo controle (57,1%), foi possível observar que o tratamento mais utilizado por essas pacientes incluiu algum tipo de taxanos (docetaxel, paclitaxel). Esse grupo de quimioterápicos faz parte dos protocolos quimioterápicos mais utilizados para o controle do câncer de mama e é conhecido por causar fadiga entre os pacientes (ROCHÉ et al., 2006; FRANCIOLI et al., 2014).

Observou-se no presente estudo que a maioria das pacientes (71,4%) estava com sobrepeso, em ambos os grupos. Dados semelhantes foram encontrados em outros estudos (HADDAD, CARVALHO, MORAES, 2015; OLIVEIRA, 2016). A média de IMC das pacientes foi de 26,7kg/m² no grupo intervenção e 25,9kg/m² no grupo controle. É comum que aconteça um aumento do peso das mulheres em tratamento oncológico, tanto pelas alterações hormonais como pelas mudanças de hábitos alimentares e fatores psicológicos (GOODWIN, BOYD, 1990; LEVINE et al., 1991; GOODWIN et al., 1999; ROCK, DEMARK-WAHNEFRIED, 2002; HUANG et al., 2010). Em estudos com paciente com câncer de mama, o IMC médio foi 27,1kg/m² logo após o tratamento e nas mulheres que recebiam altas doses de quimioterápicos, observou-se maior IMC (DONOVAN, et al., 2007 HADDAD et al., 2015; OLIVEIRA, 2016).

A maioria das pacientes (85,7%) dos dois grupos referiu não utilizar tabaco. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos (SOARES et al., 2012; HADDAD et al., 2015; OLIVEIRA, 2016; FORMOLO, FADANELLI, 2016).

Quanto ao número de comorbidades no momento da coleta de dados, 76,2% das pacientes do grupo intervenção afirmaram não ter nenhum tipo de comorbidade. Essa maioria se repete no grupo controle, com 52,7%.

As mulheres com câncer de mama podem apresentar 1,12 vezes maiores chances de ter fadiga em comparação àquelas pacientes sem dor (LAMINO et al., 2015). A dor foi também considerada fator preditor em outros estudos de pacientes com câncer de mama (MEESKE et al., 2007; KIM et al., 2008). No presente estudo, observou-se que a média de dor das pacientes foi de 3,6 (DP=3,3) no grupo intervenção e 3,4 (DP=2,9) no grupo controle. Essa média é considerada como dor

leve a moderada (CRICHTON, 2001). Valores semelhantes foram observados por So et al. (2009) e Lamino, Mota e Pimenta (2011).

A funcionalidade física, conhecida na área oncológica como *Performance status*, visa a quantificar o bem-estar geral dos pacientes. Essa capacidade funcional reduzida é associada a fadiga mais intensa em estudos em pacientes com câncer (CHENG, LEE, 2011; LAMINO, MOTA, PIMENTA, 2011). Tal medida foi utilizada como critério de inclusão no presente estudo. A maioria das pacientes apresentou um *performance status* de 90% (72,2% no grupo intervenção e 66,7% no grupo controle), que significa uma capacidade de realizar as atividades normalmente, com poucos sinais ou sintomas da doença (KARNOFSKY, BURCHENAL, 1949).

As alterações de humor podem contribuir para o surgimento da fadiga (LAMINO, MOTA, PIMENTA, 2011). Na presente pesquisa, ansiedade e depressão foram avaliadas pelo Inventário de Depressão de Beck. A média de ansiedade no grupo intervenção foi de 7,5 (DP=3,6) e de 8,1 (DP= 3,7) no grupo controle. Esses resultados vão ao encontro de outros estudos que buscaram avaliar a alteração de humor de mulheres com câncer de mama (CANIÇALI, 2012; GARCÍA-MAROTO et al., 2015; LEYVA et al., 2016).

A depressão é o distúrbio de humor mais estudado em mulheres com câncer de mama, pois tem poder de aumentar significativamente o risco de fadiga durante e após o término do tratamento (LAMINO, 2012).

Quanto à depressão, na presente investigação observou-se uma média de 7,7 (DP=3,5) no grupo intervenção, enquanto no grupo controle a média foi de 9,2 (DP=3,1). Estudos que avaliaram a depressão em mulheres com câncer de mama utilizando a mesma escala de avaliação observaram escores semelhantes (GASTON-JOHANSSON et al, 1999; GANDINI et al., 2007; KIM et al., 2007; CANGUSSU, 2010).

Prejuízo do sono e fadiga podem estar relacionados. Os mecanismos reguladores do sono ficam alterados em pacientes oncológicos (BERGER et al., 2000). Distúrbios do sono acometeram 61,9% das pacientes do grupo intervenção e 47,6% das pacientes do grupo controle. Estudos que avaliaram prejuízo do sono em pacientes com câncer observaram resultados semelhantes, confirmando que parte das pacientes tinha algum distúrbio (HAGHIGHAT et al., 2003; ARDNT et al, 2006; LAMINO, 2012).

De acordo com Lamino (2012), a fadiga é um sintoma prevalente em mulheres com câncer de mama e varia de intensidade de acordo com o momento do tratamento.

Em uma revisão sistemática realizada pela mesma autora (LAMINO, 2012), que incluiu 47 estudos de fatores associados com a fadiga, verificou-se que os mais explorados na literatura foram idade, tipo de tratamento, depressão, dor e prejuízo do sono e, apesar disso, não foi encontrada relação da fadiga com idade, escolaridade, situação marital e estadiamento clínico.

Em nenhuma das variáveis apresentadas houve diferença significativa entre os grupos. Estes resultados indicam homogeneidade dos grupos.

Efeito do tratamento nos escores e taxa de fadiga

No grupo controle, não houve modificação nos escores totais da fadiga ou nas dimensões comportamental e sensorial/cognitiva/emocional. Este resultado não corrobora achados que indicam que a fadiga se agrava como um todo no decorrer da quimioterapia e da doença (JACOBSEN, 1999; DE JONG et al., 2004; JANZ et al., 2007).

Aos 45 dias de intervenção, não foi observada diferença significativa na avaliação intragrupo no grupo intervenção no presente estudo.

Este resultado é em parte semelhante aos achados de Del Giglio et al. (2013), os quais, utilizando o BFI, verificaram não haver diferença entre os escores dos grupos investigados aos 42 dias de tratamento com 37,5 mg de extrato seco de guaraná. Contudo, no mesmo experimento, encontraram efeito de diminuição do escore de 2,5 para fadiga no grupo tratado com guaraná.

Em estudo anterior, Campos et al. (2011) já haviam verificado a diminuição dos escores da fadiga aos 21 dias de tratamento com 50 mg de guaraná, utilizando três escalas distintas: *Brief Fatigue Inventory*, *Chalder Fatigue Scale* e *Functional Assesment of Chronic Illness Therapy- Fatigue*. Na presente investigação, esse período não foi testado. A opção por apenas uma escala de fadiga talvez seja uma possível limitação, haja vista que os demais estudos utilizaram escalas distintas, dificultando comparações. Contudo, a escala utilizada na presente investigação é multidimensional, atendendo aos requisitos de uma avaliação integral.

Após 90 dias de intervenção, verificamos o efeito do guaraná com redução no escore total da fadiga de 1,31. Não foram encontrados estudos que utilizassem o tratamento por um período tão longo, dificultando comparações nesse momento. Com base na presente pesquisa, aponta-se que há possibilidade do efeito positivo do

tratamento a longo prazo. Novas pesquisas com avaliações em períodos distintos maiores que 90 dias são necessárias para se compreender melhor o efeito do guaraná sobre a fadiga.

Na avaliação dos domínios, foi observada uma redução de 1,24 no escore do domínio comportamental, 1,87 no domínio afetivo e 1,10 no domínio sensorial ao final de 90 dias de intervenção. O tamanho do efeito da ingestão oral de 50mg de extrato seco de guaraná duas vezes ao dia na fadiga total, na dimensão comportamental, na dimensão afetiva e na dimensão sensorial/cognitiva/emocional foi considerado moderado, segundo o referencial adotado (LOUREIRO, 2008).

Este resultado traz dados inovadores uma vez que, até o momento, não se sabia o efeito do guaraná nas múltiplas dimensões da fadiga. Mesmo não havendo muita clareza da forma como isso se procede – se pelo próprio produto investigado ou se pelo efeito de uma dimensão sobre a outra –, é possível perceber que houve melhora em todas as dimensões. Nenhuma das pesquisas anteriormente realizadas havia analisado o tamanho do efeito obtido no experimento.

A redução da fadiga numa taxa de 63%, observada aos 90 dias de experimento, pode ser explicado pelo ação da cafeína, principal substância de efeito estimulante do guaraná (*Paullinia cupana*). A cafeína envolve o antagonismo dos receptores de adenosina, que estão presentes no cérebro, nos vasos sanguíneos, nos rins, no coração, no trato gastrointestinal e no sistema respiratório (CHOU, BENOWITZ, 1994). A ligação da cafeína a esses receptores de adenosina resulta na estimulação mental, libertação de dopamina, norepinefrina e serotonina no cérebro, bem como o aumento de catecolaminas circulantes (BENOWITZ, 1990), levando a um aumento da pressão arterial e da lipólise, o que é consistente com a reversão do efeito de inibição da adenosina (BENOWITZ et al., 1995; KAPLAN et al., 1997). Ela atua principalmente no reforço da atenção e da concentração e aumenta o desempenho físico e mental (GEORGE et al., 2008). De acordo com Fredholm et al. (1999), a cafeína aumenta a sensação de alerta do indivíduo, proporciona uma sensação de bem-estar e combate a fadiga. Por ser um antagonista da adenosina, inibe hormônios que promovem o sono, provocando um estado de alerta (DANIELLO et al., 2012).

Eventos Adversos

Os eventos adversos referidos pelas pacientes desse estudo foram: palpitação, náusea, insônia, ansiedade, diarreia, xerostomia, pele seca e cefaléia. O

grau máximo de EA relatado foi 2, classificado de acordo com o *CTC* como moderado.

As metilxantinas, principais constituintes do Guaraná (*Paullinia cupana*), costumam causar EA geralmente leves e transitórios, embora frequentes (MEMENTO FITOTERÁPICO, 2016). De acordo com o MEMENTO FITOTERÁPICO (2016), os eventos esperados são: aumento da frequência cardíaca, arritmias, irritação gástrica e aumento da diurese. Doses superiores a 600 mg por dia podem causar ansiedade, taquicardia, palpitações, insônia, agitação, nervosismo, tremores e dor de cabeça (Zhang, 2001; Sawynok, 1995).

Outros estudos que utilizaram guaraná como tratamento da fadiga verificaram EA semelhantes: palpitação (CAMPOS et al., 2011; DEL GIGLIO et al., 2013), náusea (CAMPOS et al., 2011; DEL GIGLIO et al., 2013), insônia (CAMPOS et al., 2011; DEL GIGLIO et al., 2013), ansiedade (CAMPOS et al., 2011; DEL GIGLIO et al., 2013), diarreia (DEL GIGLIO et al., 2013), xerostomia (DEL GIGLIO et al., 2013), pele seca (DEL GIGLIO et al., 2013).

Contudo, não houve diferença estatística significativa entre os grupos controle e intervenção. Além disso, o grupo controle apresentou EA em frequência absoluta proporcionalmente maior que o grupo intervenção, o que pode denotar que trata-se de EA do próprio quimioterápico e não do guaraná. Os taxanos costumam causar náusea, diarreia, cefaleia e insônia (ALMEIDA, 2004; BONASSA, 2005; SAWADA et al., 2009). A ansiedade pode estar relacionada com o prognóstico da doença e ao tratamento (LOTTI, BARRA, DIAS, 2008; CANIÇALI et al., 2012; SAÇO et al., 2012).

7. CONCLUSÃO

O presente estudo, pioneiro em nosso meio, identificou a efetividade de 50 mg de guaraná (*Paullinia cupana*), administrado duas vezes ao dia, no manejo da fadiga em mulheres com câncer de mama em quimioterapia por 90 dias.

A avaliação intragrupo mostrou redução significativa dos escores de fadiga no grupo em tratamento com guaraná, tanto no escore total como nas dimensões comportamental, afetiva e sensorial/cognitiva/emocional ao final de 90 dias. O mesmo foi não observado no grupo placebo e nem ao final de 45 dias de tratamento com guaraná.

A avaliação intergrupos permitiu observar a eficácia do guaraná nos escores total e nas dimensões comportamental, afetiva e sensorial/cognitiva/emocional aos 90 dias. A análise multivariada mostrou redução da taxa da fadiga em 63% no grupo controle. Os resultados de tamanho do efeito mostraram um efeito moderado do tratamento na fadiga global, dimensão comportamental e dimensões afetiva e sensorial/cognitiva/emocional.

Tais resultados são inéditos. Por um lado, avançam em robustez metodológica na análise ajustada e de taxa de redução de fadiga e, por outro, apontam um possível efeito cumulativo do guaraná não retratado por estudos prévios.

Os resultados obtidos podem contribuir com o tratamento da fadiga em mulheres com câncer de mama em quimioterapia, sendo aqui estabelecidos efetividade do extrato seco de guaraná na dose de 50 mg, duas vezes ao dia, por 90 dias. Para o uso prolongado, são necessárias pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS

- Almeida JRC. Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
- Alves AB, Bragagnolo N. Determinação simultânea de teobromina, teofilina e cafeína em chás por cromatografia líquida de alta eficiência. Rev. Bras. Cienc. Farm. 2002; 38(2): 237-43.
- Andrykowski MA, Shmidt JE, Salsman JM, Beacham AO, Jacobsen PB. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. J Clinical Oncol. 2005; 23(27): 6613-22.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos fitoterápicos – Definição [Internet]. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2004 [cited 2017 jan 11]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/definicao.htm#>.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira. Brasília (Brasil): Anvisa; 2016.
- Arantes ACLQ. Fadiga em Cuidados Paliativos. In: Oliveira RA, coord. Cuidado Paliativo. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2008. p. 478-83
- Araújo AAS, Mercuri LP, Seixas SRS, Storpirtis S, Matos JR. Determinação dos teores de umidade e cinzas de amostras comerciais de guaraná utilizando métodos convencionais e análise térmica. Rev. Bras. Cienc. Farm. [Internet]. 2006 [cited 2016 mar 02]; 42(2): 269-77. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?sacript=sci_arttext&pid=S1516-93322006000200013&lng=en&nrm=iso.
- Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. A population-based study of the impact of specific symptoms on the quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. Cancer. 2006; 107(10): 2496-503.
- Ashbury F, Findlay MA, Reynolds B, McKerracher K. A Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met? J Pain Symptom Manage 1998; 16(5): 298-306
- Associação Brasileira de Cuidados Paliativos – ABCP. Consenso brasileiro de fadiga. Revista Brasileira de Cuidados Paliativos. 2010; 3(2 Suppl 1): 3-31.
- Banthia R, Malcarne VL, Ko CM, Varni JW, Sadler GR. Fatigued breast cancer survivors: the role of sleep quality, depressed mood, stage and age. Psychology and Health. 2009; 24(8): 965-80.
- Barichello E, Sawada NO, Sonobe HM Zago MMF. Quality of Sleep in Postoperative Surgical Oncologic Patients. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2009; 17(4):481-8.
- Barros NF. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: uma ação de inclusão. Cien Saude Colet 2006; 11(3):850
- Barsevick AM, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. Cancer. 2004; 100(6):1302-10.
- Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med. 1990; 41: 277-88.

Benowitz NL, Jacob P, Mayan H, Denaro C. Sympathomimetic effects of paraxanthine and caffeine in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58: 684-91.

Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage.* 2007; 33(4): 398-409.

Blair S, Bardwell WA, Podbelewicz-Schuller Y, Mortimer JE. Correlation between hwmoglobin and fatigue in women undergoing adjuvant chemotherapy without erythropoietin-stimulating-agent support. *Clinical Breast Cancer.* 2008; 8(6): 522-6.

Bonassa EMA. *Enfermagem em terapêutica oncológica.* 3rd ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2014; 11(10): 597-609.

Bowers EK, Bowden RM, Thompson CF, Sakaluk SK. Elevated corticosterone during egg production elicits increased maternal investment and promotes nestling growth in a wild songbird. *Horm Behav.* 2016; 83:6-13.

Broeckel JA, Jacobsen PB, Hortin J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(5): 1689-96.

Campos MPO, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FBA, Del Giglio A. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2011; 17(6), 505-512.

Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R, del Giglio A. Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2011 [cited 2016 mar 02]; 57(2): 211-19. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000200021&lng=en&nrm=iso.

Cangussu RDO, Soares TBDC, Barra ADA, Nicolato R. Sintomas depressivos no câncer de mama: Inventário de Depressão de Beck–Short Form. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* 2010; 59(2): 106-110.

Carpenter JS, Elam JL, Ridner SH, Carney PH, Cherry GJ, Cucullu HL. Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncol Nurs Forum.* 2004; 31(3): 591-8.

Casadebaig J, Jacob M, Cassanas G, Gaudy D, Baylac G, Puech A. Physicochemical and pharmacological properties of spray-dried powders from *Fraxinus excelsior* leaf extracts. *J Ethnopharmacol.* 1989; 26(2): 211-16.

Cechinel-Filho V; Yunes RA. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. *Química Nova*, v.21, n.1, p.99-105, 1998

Cella DF, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002; 94(2): 528-38.

Changamire FT, Mwiru RS, Peterson KE, Msamanga GI, Spiegelman D, Petraro P *et*

al. Effect of multivitamin supplements on weight gain during pregnancy among HIV-negative women in Tanzania. *Matern Child Nutr.* 2015; 11(3): 207-304.

Cheng KK, Lee DT. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 78(2): 127-37.

Cheville A. Cancer-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009; 20(2): 405-16.

Cho HJ, Costa E, Menezes PR, Chaldera T, Buhgra D, Wessely S. Cross-cultural validation of the Chalder Fatigue Questionnaire in Brazilian primary care. *Journal of Psychosomatic Research.* 2007; 62(3): 301-4.

Chou TM, Benowitz NL. Caffeine and coffee: effects on health and cardiovascular disease. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 1994; 109(2): 173-189.

Coelho FMR, Sawada NO. A fadiga nos pacientes com câncer de laringe. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 1999 7(5):103-7.

Collatz A, Johnston SC, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM. A Systematic Review of Drug Therapies for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Clin Ther.* 2016; 38(6): 1263–71.

Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT [Internet]. Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado. 2010 [cited 2016 nov 05]. Available from: http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Portuguese_pt/Portuguese%20CONSORT%20Checklist.pdf.

Miranda VC, Trufelli DC, Santos J, Campos MP, Nobuo M. Effectiveness of guaraná (*Paullinia cupana*) for postradiation fatigue and depression: results of a pilot double-blind randomized study. *J Altern Complement Med.* 2009; 15(4):431-3.

Daniello A, Fievisohn E, Gregory TS. Modeling the effects of caffeine on the sleep/wake cycle. *Biomed Sci Instrum.* 2012; 48: 73-80.

De Jong N, Candel MJJM, Shouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology.* 2004; 15(6): 896-905.

Maria CAB, Moreira RFA. Cafeína: revisão sobre métodos de análise. *Quim. Nova* [Internet]. 2007 [cited 2016 jun 03]; 30(1): 99-105. Available from http://quimicanova.s bq.org.br/imagebank/pdf/Vol30No1_99_20-RV05372.pdf.

Nijs EJM, Ros W, Grijpdonck MH. Nursing intervention for fatigue during the treatment for cancer. *Cancer Nursing.* 2008; 31(3):191- 206.

Campos MPO, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FB, Del Giglio A. Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Systemic Chemotherapy. *J Altern Complement Med.* 2011; 17(6): 505–12.

De Vries J, Van de Steeg AF, Roukema JA. Determinants of fatigue 6 and 12 months after surgery in women with early-stage breast cancer: a comparison with women with benign breast problems. *J Psychosomatic Research.* 2009; 66(6): 495-502.

Del Giglio AB, Cubero Dde I, Lerner TG, Guariento RT, de Azevedo RG, Paiva H *et al.* Purified dry extract of *Paullinia cupana* (guaraná) (PC-18) for chemotherapy-related fatigue in patients with solid tumors: an early discontinuation study. *J Diet Suppl.* 2013;

10(4): 325-34.

Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel, JH, Aaronson NK. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: An Observational Study. *Jama*. 2001; 285(10): 1351-7.

Diagnósticos de enfermagem da NANDA: definições e classificação 2015-2017. 10th ed. Garcez RM, translator. Porto Alegre: ARTMED; 2015.

Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Ann Oncol*. 2008;19(8): 1495-9

Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Munster P, Jacobsen PB. Utility of a cognitive-behavioral model of predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychol*. 2007; 26(4): 464-72.

Dhruva A, Dodd M, Paul SM, Cooper BA, Lee K, West C, Aouizerat BE, Swift PS, Wara W, Miaskowski C. Cancer Nurs. Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. 2010; 33(3):201-12.

Edwards HGM, Farwell DW, Oliveira LFC, Alia JM, Le Hyaric M, Almeida MV. FT-Raman spectroscopic studies of guarana and some extracts. *Analytica Chimica Acta*. 2005; 532(2):177-86.

Egbewale BE. Statistical issues in randomised controlled trials: a narrative synthesis. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2015; 5(5): 354-9.

Ergun M, Eyigor S, Karaca B, Kisim A, Uslu R. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. *European Journal of Cancer Care*. 2013; 22: 626–637.

Espírito-Santo H, Daniel F. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (1): As limitações do $p < 0,05$ na análise de diferenças de médias de dois grupos. *Portuguese Journal of Behavioral and Social Research*. 2015; 1(1): 3-16.

Faraone SV. Interpreting Estimates of Treatment Effects: Implications for Managed Care. *Pharmacy and Therapeutics*. 2008; 33(12), 700–711.

Fini A. Características da fadiga de pacientes com insuficiência cardíaca. [dissertation]. São Paulo: Escola de Enfermagem/USP; 2008. 108 p.

Fonseca AA, de Souza ACF, Rios BRM, Bauman CD, Piris AP. Percepções e enfrentamentos de mulheres com câncer de mama: do diagnóstico ao tratamento. *Revista Eletrônica Acervo Saúde [Internet]*. 2017 [cited 2017 feb 26]; (Suppl 5): 222-9. Available from: http://acervosaud.dominiotemporario.com/doc/S-9_2017.pdf

Formolo F, Fadanelli NB. Perfil Sociodemográfico e Clínico do Câncer de Mama em Hospital Público do Sul do Brasil. In: *Anais do IV Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG [Internet]*; 2016 Oct 04-06; Caxias do Sul, Brasil. 2016 [cited 2017 jan 17]. Available from: <http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao/article/view/2039>.

Francioli ALS, Cortez LER, Bernuci MP, Yamaguchi MU. Quimioterápicos Utilizados no Tratamento do Câncer De Mama. In: *Anais Eletrônico da VII Mostra Interna de Trabalhos de Iniciação Científica [Internet]*; 2014 Oct 21-24; Maringá, Brasil. 2014 [cited 2017 mar 05]. Available from: http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/mostras/sete_mostra/ana_luiza_souza_francioli.pdf.

Fredholm BB, Bättig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999; 51(1): 83-133.

Fukumasu H, Avanzo JL, Nagamine MK, Barbuto JA, Rao KV, Dagli MLZ. *Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, guaraná, reduces cell proliferation and increases apoptosis of B16/F10 melanoma lung metastases in mice. *Brazilian J Med Biol Res.* 2008; 41(4): 305-10.

Gandini RDC, Martins MDCF, Ribeiro MDP, Santos DTG. Inventário de Depressão de Beck-BDI: validação fatorial para mulheres com câncer. *PsicoUSF.* 2010; 12(1): 23-31.

García-Maroto Fernández S, López Delgado M, Latorre Postigo J. Ansiedad, Resiliencia e Inteligencia Emocional Percibida en un Grupo de Mujeres con Cáncer De Mama. *Ansiedad Y Estrés* [Internet]. 2015 [cited 2017 mar 5]; 21(2/3): 115-25. Available from: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?sid=b9edbb79-4514-451c-9b1c-303ced1ca6db%40sessionmgr4007&vid=0&hid=4212&bdata=Jmxhbm9cHQtYnlmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#AN=112237678&db=aph>.

Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Bakos AB, Kennedy MJ. Fatigue, Pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. *Cancer Practice.* 1999; 7(5): 240-6.

Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, Thamm R, Kaffenberger W, Ansorg K, Keller M, Busch R, van Beuningen D & Molls M (2001) Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 51, 691–698.

George SE, Ramalakshmi K, Mohan Rao LJ. A perception on health benefits of coffee. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008; 48(5): 464-86.

Goodwin PJ, Boyd NF. Body size and breast cancer prognosis: a critical review of the evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 1990; 16(3): 205-14.

Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KL, McCreasy D, Koo J, Sidlofsky S *et al.* Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999; 17(1): 120-9.

Gorenstein C, Andrade L. Validation of a portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State: Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 1996; 29(4): 453-7.

Gorini MIPC, Silva POS, Chaves PL, Ercole JP, Cardoso BC. Registro do diagnóstico de enfermagem fadiga em prontuários de pacientes oncológicos. *Acta Paulista de Enfermagem.* 2010 23(3): 356-8.

Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer.* 2001; 92(Suppl 6): 1678-83.

Haddad NC, Carvalho ACA, Novaes CO. Perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres submetidas à cirurgia para câncer de mama. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2015; 14 (Suppl 1): 28-35.

Haghighat S, Akbari ME, Holakouei K, Rahimi A, Montazeri A. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2003; 11(8): 533-8.

Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, et al. A double-blind, placebo-controlled, multi-

dose evaluation of the acute behavioural effects of guarana in humans. *J Psychopharmacol.* 2007; 21(1): 65-70.

Heard CM, Johnson S, Moss G, Thomas CP 2006. In vitro transdermal delivery of caffeine, theobromine, theophylline and catechin from extract of guarana, *Paullinia cupana*. *Int J Pharmac* 317: 26-31.

Hoffmann T, Warrall L. Designing effective written health education materials: considerations for health professionals. *Disabil Rehabil.* 2004; 26(9):1166-73.

Hospital Israelita Albert Einstein. Gerenciamento da Dor na SBIBHAE, 2010. [cited 2017 mar 01]. Available from: http://medsv1.einstein.br/diretrizes/tratamento_dor/Gerenciamento%20da%20dor%20na%20SBIBHAE.

Huang X, Zhang Q, Kang X, Song Y, Zhao W. Factors associated with cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy in an urban setting: a cross-sectional study. *BMC Cancer.* 2010; 10: 453.

Hwang JH, Chang HJ, Shim YH, Park WH, Park W, Huh SJ *et al.* Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Med J.* 2008; 49(3): 443-50.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: síntese de indicadores 2014. Rio de Janeiro (Brasil): IBGE, 2015. 102 p.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Renda domiciliar *per capita* 2016. Brasília (Brasil): Ministério do Planejamento Desenvolvimento e Gestão; 2017. [cited 2017 mar 01]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pnad_conti_nua/default_renda_percapita.shtm.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2015. 122 p.

INEP – Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Em nove anos, aumenta escolaridade e acesso ao ensino superior [Internet]. Brasília (Brasil): Ministério da Educação; 2014 dez 17 [cited 2017 fev 24]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/cidadania-e-justica/2014/12/em-nove-anos-aumenta-escolaridade-e-acesso-ao-ensino-superior>.

Irvine D, Vincent L, Bubela N, Thompson L, Graydon, J. A critical appraisal of the research literature investigating fatigue in the individual with cancer. *Cancer Nurs.* 1991; 14(4): 188-99.

Ishikawa NM, Derchain SFM, Thuler LCS. Fadiga em pacientes com câncer de mama em tratamento adjuvante. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2005; 51(4): 313-18.

Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course and correlates. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 18(4): 233-42.

Janz NK, Mujahid M, Chung LK, Lantz PM, Hawley ST, Morrow M *et al.* Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *J Women Health.* 2007; 16(9): 1348-61.

Jean-Pierre P, Figueroa-Moseley CD, Kohli S, Fiscella K, Palesh OG, Morrow GR.

Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2007; 12(Suppl 1):11-21.

Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull*. 2008; 134(5): 700-41.

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York NY: Columbia Univ Press; 1949. p. 196.

Kennedy DO, Haskell CF, Wesnes KA, Scholey AB. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guaraná (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with *Panax ginseng*. *Pharmacol, Biochem Behav*. 2004; 79(3): 401-11.

Kim S, Chukwudozie B, Calhoun E. Sociodemographic Characteristics, Distance to the Clinic, and Breast Cancer Screening Results. *Journal of health disparities research and practice*. 2013; 6(1): 70.

Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang JH, Lee S, *et al*. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(6): 644-55.

Kirshbaum M. Cancer-related fatigue: a review of nursing interventions. *British Journal of Community Nursing*. 2010; 15(5): 214-9.

Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer*. 2001; 92(Suppl 6): 1684-8.

Kuskoski EM, Roseane F, Garcia A, Troncoso G. propiedades químicas y farmacológicas del fruto Guaraná (*Paullinia cupana*). *Vitae* 2005; 12(2): 45-52.

Lamino DA. Prevalência e fatores associados à fadiga em mulheres com câncer de mama [dissertation]. São Paulo: Escola de Enfermagem/USP; 2012. 113 p.

Lamino DA, Mota DDCF, Pimenta CAM. Prevalence and comorbidity of pain and fatigue in women with breast cancer. *Rev. esc. enferm. USP [Internet]*. 2011 [cited 2017 feb 25]; 45(2): 508-514. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000200029&lng=en&nrm=iso.

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

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.

Leite FMC, Gonçalves CRA, Amorim MHC, Bubach S. Diagnóstico de câncer de mama: perfil socioeconômico, clínico, reprodutivo e comportamental de mulheres. *Cogitare Enferm*. 2012; 17(2): 342-7

Levine EG, Raczynski JM, Carpenter JT. Weight gain with breast cancer adjuvant treatment. *Cancer*. 1991; 67(7): 1954-9.

Leyva EV, Paloalto MLR, Raygoza NP, Ocaño MAF, Hernández OB. Ansiedad y calidad de vida en la mujer con cáncer de mama. *EPISTEMUS, CIENCIA TECNOLOGÍA Y SALUD*. 2015; (19): 14-23.

Lotti RCB, Barra AA, Dias RC, Makluf ASD. Impacto do tratamento do câncer de mama na qualidade de vida. *Rev Bras Cancerol*. 2008; 54(4):367-71.

Loureiro LMJ, Gameiro MGH. Interpretação crítica dos resultados estatísticos: para lá da significância estatística. *Revista de Enfermagem Referência*. 2011; III Série(3): 151-162.

Maciel, MAM, Pinto AC, Veiga JV, Grynberg NF, Echevarria A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química nova*, 2002. 25(3), 429-438.

Magnusson K, Möller A, Ekman T, Wallgren A. A qualitative study to explore the experience of fatigue in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1999; 8(4): 224-32.

Manir KS, Bhadra K, Kumar G, Manna A, Patra NB, Sarkar SK. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: Course and prevalence. *Indian J Palliat Care*. 2012; 18(2): 109-16.

Martins SP, Ferreira CL, Del Giglio A. Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of a Dry Guarana Extract in Patients with Head and Neck Tumors Undergoing Chemoradiotherapy: Effects on Fatigue and Quality of Life. *J Diet Suppl [Internet]*. 2016 [cited 2017 jan 25]; 14(1): 32-41. Available from: <http://www.tandfonline.com/toc/ijds20/14/1>.

McDaniel RW, Rhodes VA. Fatigue. In: Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M, Groenwald M, editors. *Cancer nursing*. 5th ed. Boston MA: Jones & Bartlett; 2000. p. 737-53.

Meeske K, Smith AW, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB *et al*. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL study report. *Qual Life Res*. 2007; 16(6): 947-960.

Mendes MF, Pavan K, Marangoni BEM, Schmidt KB. Adaptação transcultural da escala de gravidade de fadiga para a língua portuguesa. *Med Reabil*. 2008; 27(3): 69-71.

Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK *et al*. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999; 85(5): 1186-96.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. D.O.U. Brasília, 18 mar. 2004.

Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(16): 1155-66.

Minton O, Stone P: A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol*. 2009; 20(1): 17-25.

Miranda MV, Metzner BS. Paullinia cupana: revisão da matéria médica. *Revista de Homeopatia*. 2010; 73(1-2):1-17.

Mitchell SA, Beck SL, Hood LE, Moore K, Tanner ER. Putting evidence into practice:

- evidence-based interventions for fatigue during and following cancer and its treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2007; 11(1): 99-113.
- Mota DDCF, Cruz DALM, Pimenta CAM. Fadiga: uma análise de conceito. *Acta Paul Enferm*. 2005; 18(3): 285-93.
- Mota DDCF, Pimenta CAM. Fadiga em pacientes com câncer avançado: conceito, avaliação e intervenção. *Rev Bras Cancer*. 2002; 48 (4): 577-83.
- Mota DDCF, Pimenta CAM. Self-report instruments for fatigue assessment: a systematic review. *Res Theory Nurs Pract*. 2006; 20(1): 49-78.
- Mota DDCF, Pimenta CAM, Caponero R. Fatigue in colorectal cancer patients: Prevalence and associated factors. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2012; 20(3): 495-503.
- Mota DDCF, Pimenta CAM, Fitch MI. Fatigue pictogram: an option for assessing fatigue severity and impact. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2009 43(Spe): 1079-86.
- Mota DDCF, Pimenta CAM, Piper BF. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale – Revised. *Support Care Cancer*. 2009; 17(6): 645-52.
- Mustian KM, Sprod LK, Janelsins M, Peppone LJ, Mohile S. Exercise recommendations for cancer-related fatigue, cognitive impairment, sleep problems, depression, pain, anxiety, and physical dysfunction: a review. *Oncol Hematol Rev*. 2012; 8(2):81-88.
- Nail LM. Fatigue in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2002; 29(3): 537.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology: cancer-related fatigue, Version 1 [Internet]. 2015 [cited 2017 jan 23]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf.
- Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing*. 2006; 56(6): 617-35.
- Oliveira TSG, Neris RR, dos Santos LNT, Teixeira RG, Magnabosco P, dos Anjos ACY. Perfil de mulheres com câncer de mama tratadas com quimioterapia. *Journal of Nursing UFPE [Internet]*. 2016 [cited 2017 feb 13]; 10(11): 4097-113. Available from: <http://www.periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/11496>.
- Olson K, Rogers WT, Cui Y, Cree M, Baracos V, Rust T *et al*. Development and psychometric testing of the Adaptive Capacity Index, an instrument to measure adaptive capacity in individuals with advanced cancer. *Int J Nurs Stud*. 2011; 48(8): 986-94.
- Pascal JP, Figueroa-Moseley CD, Kohli S, Fiscella K, Palesh OG, Morrow GR. Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2007;12 (Suppl 1): 11-21.
- Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2007 [cited 2017 jan 13]; 65(3a): 669-73. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2007000400024&lng=en&nrm=iso.

Pinheiro AB, Lauter DS, Medeiros GC, Cardozo IR, Menezes LM, Souza RMB *et al.* Câncer de mama em mulheres jovens: análise de 12.689 casos. *Rev Bras Cancerol.* 2013; 59(3): 351-9.

Portaria nº 971. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. D.O.U. Brasília, 04 mai. 2006.

Porto SM, Santos IS, Ugá MAD. A utilização de serviços de saúde por sistema de financiamento. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2006 [cited 2017 mar 05]; 11(4): 895-910. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232006000400013&lng=en.

Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L *et al.* Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(10): 767-77.

Primo CC, Gonçalves LRN, Olympio PDAP, Leite, FMC, Amorim MHC. Ansiedad en mujeres con cáncer de mama. 2012; *Enfermería Global*, 11(4): 52-62.

Queiroz MS. O itinerário rumo às medicinas integrativas: uma análise em representações sociais de profissionais da saúde. *Caderno de Saúde Pública*, v.16, p.363-75, 2000.

Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Gonçalves JF, Loge J, Kaasa S *et al.* Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach. *Palliat Med.* 2008; 22(1):13-32.

Razali NM, Wah YB. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics.* 2011; 2(1): 21-33.

Reinertsen KV, Engebraaten O, Loge JH, Cvancarova M, Naume B, Wist E *et al.* Fatigue during and after breast cancer therapy – A prospective study. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2017; 53(3): 551-60.

Reuter K, Classen CC, Roscoe JA, Marrow GR, Kirshner RR, Flynn PJ *et al.* Association of coping style, pain, age and depression with fatigue in women with primary breast cancer. *Psycho-oncology.* 2006; 15(9): 772-9.

Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D *et al.* Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2006; 24(36): 5664-71.

Rock CI, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol.* 2002; 20(15): 3302-16.

Rodby KA, Robinson E, Danielson KK, Quinn KP, Antony AK. Age-dependent Characteristics in Women with Breast Cancer: Mastectomy and Reconstructive Trends at an Urban Academic Institution. *Am Surg.* 2016; 82(3): 227-35.

Rodríguez-Gázquez MA, Arredondo-Holguin E, Herrera-Cortés R. Effectiveness of an educational program in nursing in the self-care of patients with heart failure: randomized controlled trial. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2012 [cited 2017 feb 24]; 20(2): 296-306. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692012000200012&lng=en&nrm=iso.

Roscoe JA, Matteson SE, Mustian KM, Padmanaban D, Morrow GR (2005) Treatment of radiotherapy-induced fatigue through a nonpharmacological approach. *Integr Cancer Ther.* 2005; 4(1): 8-13.

Ruddy KJ, Barton D, Loprinzi CL. Laying to Rest Psychostimulants for Cancer-Related Fatigue? *Journal of Clinical Oncology.* 2014; 32(18): 1865-7.

Saad, E. D., Hoff, P. M., Canelós, R. P., Katz, A., Novis, Y. A., Pietrocola, M., ... & Simon, S. D. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Rev Bras Cancerol.* 2002; 48(10): 63-96.

Saço LF, Cunha CFB, Silva RA, Ferreira EL. Ansiedade em mulheres com câncer de mama e sua relação com a atividade física. *HU Revista.* 2012; 38(3-4): 187-192.

Sawada NOI, Nicolussi AC, Okino L, Cardozo FMCI, Zago MMF. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2009; 43(3): 581-7.

Sawynok, J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs.* 1995; 49(1): 37-50.

Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross sectional study. *Ann Oncol.* 2002a; 13(4): 589-98.

Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer.* 2002b; 38(1):27-43.

Silva FAC, Andrade PR, Barbosa TR, Hoffmann MV, Macedo CR. Representação do processo de adoecimento de crianças e adolescentes oncológicos junto aos familiares. *Esc. Anna Nery [Internet].* 2009 [cited 2017 mar 05]; 13(2): 334-341. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452009000200014&lng=en.

Silva PFE. Perfil de Mulheres com Câncer de Mama Atendidas em Vitória-ES: Influências das Variáveis Sócio Demográficas com o Estadiamento Clínico do Tumor Antes do Tratamento [dissertation]. Vitória: Centro de Ciências da Saúde/UFES; 2009. 122 p.

Silva TRA, Freitas-Junior R, Freitas NMA, Machado GDP. Fatigue related to radiotherapy for breast and/or gynaecological cancer: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2013; 22(19-20):2679-86.

So WK, Marsh G, Ling WM, Leung FY, Lo JC, Yeung M, *et al.* The symptom cluster of fatigue, pain, anxiety, and depression and the effect on the quality of life of women receiving treatment for breast cancer: a multicenter study. *Oncol Nurs Forum.* 2009; 36(4): 205-14.

Soares PAM, Quirino Filho S, Souza WP, Gonçalves RCR, Martelli DRB, Silveira MF *et al.* Characteristics of women with breast cancer seen at reference services in the North of Minas Gerais. *Rev. bras. epidemiol. [Internet].* 2012 [cited 2017 feb 26]; 15(3): 595-604. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2012000300013&lng=en&nrm=iso.

Sobh M, Cleophas TJ, Hadj-Chaib A, Zwinderman AH. Clinical trials: odds ratios and multiple regression models--why and how to assess them. *Am J Ther.* 2008; 15(1): 44-52.

Soldateli B, Vigo A, Giugliani ERJ. Adesão a recomendações alimentares em pré-escolares: ensaio clínico com mães adolescente. Rev Saúde Pública [Internet]. 2015 [cited 2016 nov 23]; 50:83. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100252&lng=en&nrm=iso.

Sousa SA, Alves SF, de Paula JAM, Fiuza TS, Paula JR, Bara MTF. Determination of tannins and methylxanthines in powdered Guaraná (*Paullinia cupana* Kunth, Sapindaceae) by high performance liquid chromatography. Rev. Bras. Farmacogn. 2010; 20(6): 866-70.

Souza IMC, Vieira AIC. Serviços públicos de saúde e a medicina alternativa. Cien Saude Colet 2005; 10(Supl.):255-266.

Szloch J, Marczyk E, Kołodziej-Rzepa M, Komorowski AL. Impact of different type of cancer treatment on the effectiveness of breast reconstruction. Gland Surg. 2016; 5(4): 444-9.

Thompson P. The relationship of fatigue and meaning in life in breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum. 2007; 34(3): 653-60.

Torres MR. Fadiga do paciente com câncer: conhecimento de enfermagem [dissertation]. Porto Alegre: Faculdade de Enfermagem/UFRGS; 2006. 80 p.

Trudel-Fitzgerald C, Savara J, Ivers H. Evolution of Cancer – related Symptoms over an 18 month Period. Journal of Pain and Symptom Management. 2013; 45 (6):1007-18.

Ulysses de Carvalho CDS. A necessária atenção à família do paciente oncológico. Revista Brasileira de Cancerologia. 2008 54(1), 97-102.

Ushirobira TMA, Yamaguti E, Uemura LM, Nakamura CV, Filho BPD, Mello JCP. Chemical and microbiological study of extract from seeds of guaraná (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*). Lat Am J Pharm. 2007; 26(1): 5-9.

Vistad I, Fossa SD, Kristensen GB, Dahl AA. Chronic fatigue and its correlates in longterm survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2007; 114(9): 1150-8.

Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ *et al*. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. Semin Hematol. 1997; 34(3 Suppl 2): 4-12.

Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwena P, Gallagher E, *et al*. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. Acids. 2005; 73: 397-404.

WHO – World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva: World Health Organization; 2000.

Wielgus KK, Berger AM, Hertzog M. Predictors of fatigue 30 days after completing anthracycline plus taxane adjuvant chemotherapy for breast cancer. Oncol Nurs Forum. 2009; 36(1): 38-48.

Winningham ML, Nail LM, Burke MB, Brophy L, Cimprich B, Jones LS *et al*. Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. Oncology Nursing Forum. 1994; 21(1): 23-36.

Woo B, Dibble SL, Piper BF, Keating SB, Weiss MC. Differences in fatigue by treatment methods in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1998; 25(5): 915-20.

Wratten C, Kilmurray J, Nash S, Seldon M, Hamilton CS, O'Brien PC *et al*. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59(1): 160-7.

Wu H-S, McSweeney M. Measurement of fatigue in people with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2001; 28(9):1371-86.

Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *Journal of Korean Medical Science*. 2007; 22(1): 7-11.

Zhang, W. Y. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Saf*. 2001; 24(15): 1127-42.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1983; 67(6): 361-70.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice B – Ficha de Identificação

Apêndice C – Procedimento Operacional Padrão (POP)

Apêndice D – Controle de Eventos Adversos

Apêndice E – Folder Programa Educativo

Apêndice F – Mensagens de SMS do Programa Educativo

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar como voluntária em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir e no caso de aceitar fazer parte do estudo, você deverá assinar todas as folhas e, também, o espaço reservado ao final deste documento. Você deverá assinar duas vias, uma delas é sua e a outra é da equipe de pesquisa. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a professora da UFG, Dálete DCF Mota, no telefone: 3209-6280. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, nos telefones: 3269 8338 e 3269 8426 ou no endereço: 1ª Avenida S/Nº Setor Leste Universitário, Unidade de Pesquisa Clínica, 2º andar. Horário de funcionamento: 2ª a 6ª das 7:00 às 17:00hs.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ DEVE SABER SOBRE A PESQUISA:

Título do projeto: “Manejo de fadiga em mulheres recebendo quimioterapia para câncer de mama: ensaio clínico randomizado”.

Pesquisadoras: Dálete Delalibera Corrêa de Faria Mota, Marcela Dias Albarnaz, Cibele Andrucio de Mattos Pimenta e Marta Valéria Calatayud Carvalho (Enfermeiras da UFG, USP e HC/UFG).

Esta pesquisa tem como objetivo principal comparar a efetividade do Guaraná *versus* exercício físico no tratamento da fadiga de pacientes recebendo quimioterapia. Caso você aceite participar do estudo, você responderá aos questionários de coleta de dados, contendo perguntas referentes à influência do seu problema de saúde e do tratamento na sua vida e, na segunda parte, além de participar de um programa educativo, você será sorteada para participar de um dos grupos: guaraná ou controle (placebo).

Caso seja sorteada para participar do grupo do guaraná você tomará durante três meses duas cápsulas de guaraná por dia e será avaliada neste momento, na 6ª semana e na 12ª semana. No grupo de controle você tomará cápsulas com substâncias que não terão efeito (placebo) durante três meses duas vezes por dia e será avaliada neste momento, na 6ª semana e na 12ª semana.

O presente estudo tem riscos mínimos para você. Será realizada uma série de perguntas e, por causa disso, você pode apresentar cansaço, desconforto físico e emocional. Por se conhecer tais riscos, os pesquisadores adotarão medidas preventivas ou que diminuirão os possíveis riscos, como oferecer momentos de descanso, caso seja necessário. Se você ficar no grupo com guaraná você poderá sentir insônia, palpitação, náusea e/ou ansiedade. Você terá a garantia de que caso ocorra tais problemas decorrentes do estudo serão assistidos, tratados e acompanhados sem qualquer gasto.

Caso se sinta lesada, as pesquisadoras estarão disponíveis em qualquer época, pessoalmente ou por telefone, para esclarecimentos de qualquer dúvida. Você tem liberdade para, em qualquer momento, deixar de participar da pesquisa e não precisa apresentar justificativas para isso.

Informamos que os resultados obtidos serão mantidos em sigilo e que, estes resultados serão divulgados em eventos científicos, revistas científicas ou pós-graduação,

congressos, sem identificação dos pacientes participantes. Informamos, ainda, que você não terá despesas pessoais ao participar do estudo, não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes da pesquisa, que será informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato de mudar seu consentimento em participar ou não da pesquisa.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu _____, RG _____ CPF _____
 _____ nº de prontuário: _____ nº de
 matrícula: _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo
**“Manejo de fadiga em mulheres recebendo quimioterapia para câncer de mama:
 ensaio clínico randomizado”**, sob a responsabilidade da professora Dálete DCF Mota
 como sujeito voluntária. Fui devidamente informado e esclarecido (a) pelas pesquisadoras
 sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e
 benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu
 consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou
 interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Local _____

Data ____/____/____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável:

Assinatura Dactiloscópica:

 Dálete Delalibera Corrêa de Faria

Mota

Pesquisadora

Responsável

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas:

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

APÊNDICE B – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Nome: _____

Telefone 1: _____ Telefone 2: _____

Data de nascimento: _____/_____/_____

Estado marital:

() vive com companheiro(a) () vive sem companheiro(a)

Cor da pele: () branco () preto () pardo () amarelo () indígena

Escolaridade: _____(em anos)

Ocupação: _____

Renda familiar mensal R\$ _____

Nº de pessoas que moram no domicílio: _____

DADOS CLÍNICOS

Tabagismo: () sim () não

Quantidade: _____/ dia Há quanto tempo fuma? : _____

Se parou de fumar, há quanto tempo? _____

Diagnóstico médico: _____

Tratamento anti câncer prescrito: _____

AVALIAÇÃO FÍSICA (15 min de repouso)

PA: _____mmHg Pulso: _____bpm Respiração: _____mrp

Peso/Altura: _____/_____ Sat O2: _____%

INSTRUMENTOS:

Karnofsky: _____% Numérica da Fadiga: _____ Pictograma: (1) _____ e (2) _____

Numérica da Dor: _____ Inventário Beck: _____

MEDICAMENTOS E COMORBIDADES:

Nome do medicamento	Indicação	Dose	Frequência	Via Adminis	Início

COMORBIDADES (marque X se presente)	M	Data de diagnóstico (mês /ano)	Em tratamento? (marque X, se sim)
Doença cardiovascular:			
Problemas respiratórios/ pulmonares			
Reumatismo			
Diabetes			
Obesidade (peso acima do recomendado)			
Osteoporose			
Dislipidemia (colesterol, triglicérides aumentado)			
Problemas hematológicos (problemas/ alterações no sangue, anemias)			
Problema renal			
Problema hepático (alterações no fígado)			
Problemas psiquiátricos			
Outro:			

APÊNDICE C – PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	
NOME DA TAREFA: Coleta de dados para desenvolvimento de Ensaio Clínico.	ESTABELECIDO EM: Fevereiro de 2016
RESPONSÁVEIS: Marcela Dias Albarnaz, Murielly Marques	
OBJETIVO: Avaliar a efetividade do Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>) no manejo da fadiga em mulheres com Câncer de Mama recebendo quimioterapia	
MATERIAL NECESSÁRIO	
-Lápis -Borracha; -Caneta permanente; - TCLE; - Questionários;	- Folder do Programa educativo; -Envelopes randomização; -Kit de cápsulas;
DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Após convidar a paciente para participar do estudo deve ser realizada a leitura do TCLE; 2. Aplicar questionário de para verificar se paciente está apta a ser inclusa no estudo; 3. Se paciente não estiver apta a participar deve-se agradecer sua disposição e guardar TCLE. Se a paciente estiver apta a participar você deve pegar um envelope e retirar o código que encontra-se dentro. Este código está sob um papel adesivo, você deve colá-lo no instrumento de coleta; 4- Aplicar instrumentos de coletas de dados. Conferir telefone da paciente para que seja enviado SMS's do programa educativo; 5- Entregar Folder do Programa Educativo; 6- Separar kit de cápsulas para a paciente. Você deve conferir o código da randomização com o código do kit; 7- Anotar no frasco a data de retorno do paciente; 8- Explicar a paciente que o uso deve ser feito da seguinte forma: 1 cápsula após o café da manhã e outra após o almoço; 9- Agradecer a paciente e colocar-se a disposição no telefone que está atrás do folder; 	
ANTES DE VOCÊ IR EMBORA CONFIRA:	
<ul style="list-style-type: none"> -Questionários devem estar todos respondidos; -O TCLE deve estar assinado; -O telefone da paciente deve ser um número válido; -O número colado nos questionários é o mesmo dos frascos que você entregou; -Fracos e folder devem ter sido entregues. 	
Assinatura do coletador:	
*Assinar apenas após conferir todos os itens.	

APÊNDICE D – CONTROLE DE EVENTOS ADVERSOS**Questionário de Acompanhamento Quinzenal de Pacientes**

Nome da paciente: _____ _____ _____ Código: 201015	
Pesquisador:	Data da ligação:
Tentativas de contato: _____ Se paciente não for contatado, qual motivo?	
Como você se sentiu nestes últimos 15 dias?	
Você está tomando as cápsulas? Quantas vezes você esqueceu esta semana?	
Está sentindo algum sintoma diferente? *Utilizar CTC	
Observação do pesquisador:	

APÊNDICE E – FOLDER DO PROGRAMA EDUCATIVO

OUTRAS OPÇÕES

Mém de tudo isso que tá falando, você pode fazer algumas outras atividades que ajudam no combate da fadiga. Por exemplo, você pode buscar grupos de ajuda, psicoterapia, grupo de cuidados paliativos, sessões e outras atividades de lazer, técnicas de relaxamento, aconselhamento, atividades de leitura, massagens, terapia e yoga.

Lembre-se de que qualquer atividade estimulante e relaxante que você se sentir bem fazendo vai ser excelente no combate da fadiga. Converse com a equipe de saúde e veja quais são as opções para você!

ALIMENTAÇÃO E HIDRATAÇÃO

Você sabia que consumir alguns nutrientes específicos podem ajudar você na prevenção da fadiga? Não desista de conversar com seu nutricionista para avaliar quais são as melhores opções para sua alimentação.

Não esqueça de hidratar-se, beba pelo menos 2 litros de água por dia!








Fadiga

Relacionada ao Câncer



Enfa. Esp. Larissa Pereira e Silva
 Enfa. Esp. Marcela Dias Albaranz
 Enfa. Esp. Roberta Rodrigues Barbosa
 Profa. Enfa. Dra. Daiete Delalibera C. F. Mota

○ QUE É FADIGA?

É uma sensação de cansaço, cansaço ou exaustão tanto física quanto mental. Esse cansaço não melhora após descanso, ou uma noite de sono e diminui a capacidade de realizar tarefas que antes eram normais.



POR QUE SIMTO FADIGA?

Muitas pesquisas buscam descobrir exatamente como a fadiga aparece, mas isso ainda não está claro. Até o momento, sabemos que a fadiga acontece por causa do tumor, tratamentos para o tumor (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia) e outros sintomas como desidratação, desnutrição, problemas de sono, anemia, entre outros.

TEM TRATAMENTO?

Sim! Em primeiro lugar, é muito importante reconhecer que está com fadiga. Segundo, é preciso tentar identificar o que pode estar causando a fadiga e, se possível, tentar resolver esse problema. A seguir estão alguns dos principais cuidados para ajudar no combate a fadiga.

EXERCÍCIO FÍSICO

Fazer exercício físico regularmente diminui os efeitos da fadiga no seu corpo. Mas, preste atenção, não é qualquer exercício! Os mais recomendados são os aeróbicos, incluindo caminhadas, corridas, atividades com bicicleta e natação pelo menos duas vezes por semana entre 30 e 60 minutos. Há profissionais que podem montar um programa de exercícios certo para o seu caso.



CONSERVAÇÃO DE ENERGIA

-Gestão de Tempo: Estabeleça prioridades nas tarefas. Você realmente precisa fazer isto agora? Distribua as atividades mais complexas ao longo da semana e intercale com as mais leves. Deixe para realizar as atividades que você tem mais dificuldade na hora do dia em que você tem mais disposição.

-Utilize métodos para reduzir tarefas: Escolha o método mais fácil de realizar algo e sempre o repita da mesma forma, assim os músculos gastam menos energia. Deixe a louça no escomedor em vez de secar e um evento de atividade em que você poupe energia.

-Pare e descanse durante as tarefas: Não esqueça que uma pausa sempre ajuda você recuperar o fôlego!

-Gestão de Materiais: Você pode organizar sua casa e seu trabalho de maneira que eles ajudem você. Deixe em lugares de fácil acesso objetos que você mais utiliza no seu dia-a-dia. Copas para beber água, precisam ficar em uma prateleira alta? Aquelas documentos que você quer ter precisam ficar na gaveta mais próxima ao chão? Reorganize e poupe energia!

-Delegar funções: Solicite ajuda sempre que tiver alguém próximo. Peça que deem algo a você, lave alguma louça, estenda sua cama ou até mesmo que vá ao caixa. Poupar energia dessa forma você terá para realizar outras tarefas!



SONO

O sono deve ser seu aliado contra a fadiga. Tente seguir algumas recomendações, além de relaxantes, essas dicas podem ajudar você a dormir melhor:

-Evite cochilos de longa duração durante o dia, eles vão dificultar seu sono durante a noite!

-Evite passar o dia na cama! Limite esse tempo apenas para dormir e às relações sexuais.

-Estabeleça horário para dormir e para acordar todos os dias, mesmo durante o final de semana.

-Se você não consegue dormir bem, evite cafeína e atividades estimulantes no final do dia.

-Antes de dormir tente relaxar e se preparar para ir para a cama estabelecendo uma rotina que você pode repetir todas as noites.



APÊNDICE F – MENSAGENS DE SMS DO PROGRAMA EDUCATIVO

Semana	Mensagem
1ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● A fadiga tem tratamento! Converse com a equipe de saúde e decidam juntos qual a melhor opção!
2ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Você já fez sua caminhada hoje? 30 a 60 minutos já deixam você mais disposto! Experimente!
3ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Que tal fazer um passeio? Convide alguém para uma volta de bicicleta! 30 a 60 minutos já deixarão você mais disposto!
4ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Vamos nadar? Há lugares em Goiânia que oferecem sem custo! 30 a 60 minutos já deixarão você mais disposto!
5ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Lembre-se de distribuir as atividades mais cansativas ao longo da semana e intercale com as mais leves.
6ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Lembre-se de deixar para realizar as atividades que você tem mais dificuldade na hora do dia em que você tem mais disposição.
7ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Lembre-se de estabelecer prioridades nas tarefas. Você realmente precisa fazer isto agora?
8ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Escolha o método mais fácil de realizar algo e sempre repita-o da mesma forma, assim os músculos gastam menos energia e você tem menos fadiga.
9ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Pare e descanse durante as tarefas: Não esqueça que uma pausa sempre ajuda você recuperar o fôlego!
10ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Deixe em lugares de fácil acesso objetos que você utiliza no seu dia-dia, assim você poupa energia e sente menos fadiga!
11ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Lembre-se de pedir ajuda! Peça para que alguém alcançar algo ou passar uma vassoura na casa, assim você poupa energia e sente menos fadiga!
12ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Lembre-se de pedir ajuda! Tem alguém na sua casa? Peça para que estenda sua cama ou faça algo para você, assim você poupa energia e sente menos fadiga!
13ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Lembre-se de evitar cochilos de longa duração durante o dia. Eles vão dificultar ser sono durante a noite!
14ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Lembre-se de evitar passar o dia na cama! Limite esse tempo apenas para dormir e ter relações sexuais.
15ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Lembre-se de estabelecer um horário para dormir e outro para acordar todos os dias, mesmo que final de semana.
16ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Se você tem fadiga e não consegue dormir bem evite cafeína e atividades estimulantes no final do dia.
17ª semana	<ul style="list-style-type: none"> ● Antes de dormir, tente relaxar e se preparar para ir para a cama estabelecendo uma rotina que você pode repetir todas as noites.

18ª semana	<ul style="list-style-type: none">● Sua alimentação pode ajudar você no combate a fadiga. Converse com a equipe de saúde sobre as opções!
19ª semana	<ul style="list-style-type: none">● Converse com a equipe de saúde e veja quais são as atividades que combatem a fadiga que melhor se encaixam com você!

ANEXOS

Anexo 1 – Escala de Karnofsky

Anexo 2 – Escala Numérica da Fadiga

Anexo 3 – Escala de Fadiga de Piper- Revisada

Anexo 4 – Escala numérica da Dor

Anexo 5 – Item 16 do Inventário de Beck

Anexo 6 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Anexo 7 – Parecer consubstanciado do CEP

ANEXO 1 – ESCALA DE KARNOFSKY

ESCALA DE KARNOFSKY (KARNOFSKY, BURCHENAL, 1949)

100	Nenhuma queixa: ausência de evidência da doença.
90	Capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença.
80	Alguns sinais ou sintomas da doença.
70	Capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo.
60	Necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades.
50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes.
40	Incapaz; requer cuidados especiais e assistência.
30	Muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente.
20	Muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de apoio ativo.
10	Moribundo, processos letais progredindo rapidamente.

ANEXO 2- ESCALA NUMÉRICA DA FADIGA

ESCALA NUMÉRICA DA FADIGA (ABCP, 2010)



ANEXO 3 – ESCALA DE FADIGA DE PIPER REVISADA

Escala de Fadiga de Piper Revisada (MOTA; PIMENTA; PIPER, 2009)

Instruções: Para cada questão a seguir, circule o número que melhor descreve a fadiga que você está sentindo AGORA. Por favor esforce-se para responder cada questão da melhor maneira possível. Muito obrigada.

1. Há quanto tempo você está sentindo fadiga? (*assinale somente UMA resposta*)
 Dias _____ Semanas _____ Meses _____
 Horas _____ Minutos _____ Outro (*por favor descreva*): _____
2. Quanto estresse a fadiga que você sente agora causa?

Nenhum estresse	Muito estresse
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
3. Quanto a fadiga interfere na sua capacidade de completar suas atividades de trabalho ou escolares?

Nada	Muito
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
4. Quanto a fadiga interfere na sua habilidade de visitar ou estar junto com seus amigos?

Nada	Muito
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
5. Quanto a fadiga interfere na sua habilidade de ter atividade sexual?

Nada	Muito
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
6. De modo geral, quanto a fadiga interfere na capacidade de realizar qualquer tipo de atividade que você gosta?

Nada	Muito
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
7. Como você descreveria a intensidade ou a magnitude da fadiga que você está sentindo agora?

Leve	Intensa
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
8. Como você descreveria a fadiga que você está sentindo agora?

Agradável	Desagradável
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
9.

Aceitável	Inaceitável
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
10.

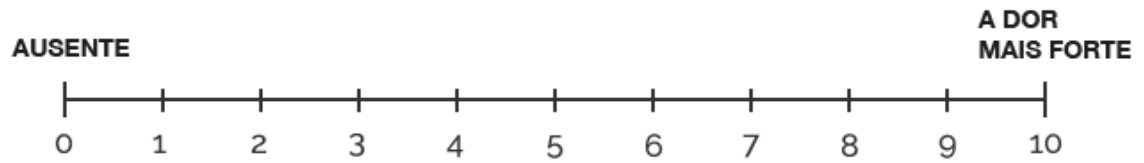
Protetora	Destruidora
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
11.

Positiva	Negativa
0	10
1	9
2	8
3	7
4	6
5	5
6	4
7	3
8	2
9	1
10	0
- 12.

	Normal										Anormal
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13.	Quanto você está se sentindo...										
	Forte										Fraco
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14.	Quanto você está se sentindo...										
	Acordado										Sonolento
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15.	Quanto você está se sentindo...										
	Com vida										Apático
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16.	Quanto você está se sentindo...										
	Com vigor										Cansado
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17.	Quanto você está se sentindo...										
	Com energia										Sem energia
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
18.	Quanto você está se sentindo...										
	Paciente										Impaciente
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
19.	Quanto você está se sentindo...										
	Relaxado										Tenso
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20.	Quanto você está se sentindo...										
	Extremamente feliz										Deprimido
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
21.	Quanto você está se sentindo...										
	Capaz de se concentrar										Incapaz de se concentrar
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
22.	Quanto você está se sentindo...										
	Capaz de se lembrar										Incapaz de se lembrar
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
23.	Quanto você está se sentindo...										
	Capaz de pensar com clareza										Incapaz de pensar com clareza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ANEXO 4 – ESCALA NUMÉRICA DA DOR

ESCALA NUMÉRICA DA DOR (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2010)



ANEXO 5 – ITEM 16 DO INVENTÁRIO DA DEPRESSÃO DE BECK**INVENTÁRIO DA DEPRESSÃO DE BECK (GORENSTEIN, ANDRADE, 1998)**

1 6	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir
----------------------	--

ANEXO 6 – ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (ZIGMOND, SNAITH, 1983)

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1 () Não tanto quanto antes
- 2 () Só um pouco
- 3 () Já não sinto mais prazer em nada

A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 2 () Atualmente bem menos
- 3 () Não consigo mais

A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D (6) Eu me sinto alegre:

- 0 () A maior parte do tempo
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não sinto isso

D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Quase sempre
- 1 () Várias vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Quase nunca

ANEXO 7 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manejo de fadiga em mulheres recebendo quimioterapia para câncer de mama: ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Dalete Delalibera Corrêa de Faria Mota

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51105715.4.0000.5078

Instituição Proponente: Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás

Patrocinador Principal: CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.418.625

Apresentação do Projeto:

Existe evidência de que a melhor intervenção para fadiga relacionada ao câncer seja o exercício físico. Contudo, no Brasil, estudos indicam que o Guaraná possa ser efetivo no controle desta fadiga. Para buscar avançar no conhecimento sobre o manejo de fadiga, este trabalho propõe-se como objetivo geral comparar a efetividade do Guaraná (*Paullinia cupana*) versus exercício físico no manejo de fadiga de pacientes recebendo quimioterapia. Será conduzido um ensaio clínico randomizado, parcialmente cegado, com mulheres em quimioterapia para câncer de mama. Serão organizados três grupos (G): G1 - Programa educativo + placebo (1 cápsula, 2x/dia, VO); G2 - Programa educativo + Guaraná (50mg, 2x/dia, VO); G3 - Programa educativo + exercício físico (30-40min, 3x/semana). Cada paciente sorteará o grupo do qual participará

e será acompanhada por 12 semanas, sendo realizadas três avaliações: antes da randomização, 6 semanas após o início do tratamento e ao final do tratamento. Ainda, será avaliada a adesão ao tratamento sorteado e a presença e intensidade de eventos adversos.

Hipótese:

1. A fadiga das mulheres no grupo 3 (exercício físico) será controlada de forma mais eficiente que daquelas no grupo 2 (Guaraná).
2. A fadiga das mulheres no grupo 2 e 3 (Guaraná e exercício físico) será controlada de forma mais

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcfg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.418.625

eficiente que daquelas no grupo 1 (Placebo).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a efetividade do Guaraná (Paullinia cupana) versus exercício físico no manejo de fadiga de pacientes recebendo quimioterapia

Objetivo Secundário:

- Construir um programa educativo para orientação sobre fadiga para pacientes em quimioterapia.
- Avaliar a adesão às terapias para manejo da fadiga instruídas aos pacientes em quimioterapia.
- Comparar a evolução da fadiga entre pacientes em uso de Guaraná (Paullinia cupana) versus placebo, associado a um Programa educativo para manejo de fadiga.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo tem riscos mínimos para a população investigada. Em consequência aos questionamentos propostos (instrumentos de investigação), pode-se apresentar cansaço, desconforto físico e emocional. Por

se conhecer tais riscos, os pesquisadores adotarão medidas preventivas ou de minimização dos possíveis riscos como oferecer momentos de descanso, estabelecer ambientes privativos e apresentar questões relacionadas a intimidade e aspectos emocionais ao final da coleta.

Para aqueles que participarão do braço de intervenção com guaraná ou placebo, os riscos também são mínimos. Segundo estudo brasileiro pioneiro com este produto, pacientes em uso de guaraná não apresentaram toxicidade grau 2, 3 ou 4, baseado no CTC v.3,0 (Campos et al, 2011). As toxicidades relatadas foram insônia, palpitação, náusea e ansiedade (Campos et al, 2011). Caso a paciente relate qualquer toxicidade, o oncologista da paciente será notificado para se proceder a continuação, interrupção temporária ou suspensão do uso do guaraná ou placebo.

E para aqueles no braço de intervenção com exercício físico, os riscos são mínimos uma vez que a orientação de exercício será individualizada e realizada por profissional de educação física com experiência junto a pacientes com câncer. O seguimento será frequente, por meio de telefone (semanalmente) e visita domiciliária (a cada 2 semanas). Será utilizado o CTC para avaliação de eventos adversos. Não existem estudos anteriores

em pacientes com câncer que sugerem riscos para aqueles em uso de videogame para atividade física.

Se forem observadas necessidades de manejo dos sinais e sintomas, o caso será discutido junto à equipe assistencial e os resultados dos exames de sangue serão disponibilizados aos

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020

UF: GO **Município:** GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.418.625

participantes.

Benefícios:

Por ser tratar de um sintoma que causa grande sofrimento para pacientes, uma vez que traz impacto na realização de atividades usuais, acredita-se que o simples fato de se mostrar atento ao problema e de se propor alguma intervenção já será benéfico para o paciente. Apesar de não se saber qual tratamento será superior, em termos de controle de fadiga, espera-se que os resultados tragam alívio de sofrimento e amenização da fadiga para as mulheres participantes. Ainda, a equipe garante que os resultados serão compartilhados junto a equipe de assistência a pacientes em quimioterapia a fim de implementar aquelas intervenções que se mostrarem positivas.

Os pesquisadores esclarecem que, após o término de seguimento (12 semanas de tratamento), caso o oncologista da paciente e a mesma tiverem interesse em permanecer sob a mesma intervenção, a equipe de pesquisa oferecerá o tratamento gratuitamente. Caso a intervenção seja o exercício com videogame, será oferecido um programa de treinamento físico alternativo e o aparelho de videogame será retirado da residência da paciente e entregue a outra participante da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um assunto bastante relevante para a pesquisa no Brasil. Fadiga é assunto de discussão desde o início do século passado e, devido a complexidade do fenômeno, levou estudiosos da época a considerar inútil o desenvolvimento de pesquisas sobre o tema (Winningham, 1996). Passou a receber novamente a atenção dos profissionais de saúde, principalmente, a partir da década de 90, quando se percebeu a alta prevalência do sintoma e seu impacto negativo na qualidade de vida das pessoas, passando a haver grande investimento para elaboração de instrumentos de medida de fadiga e publicação de estudos que buscaram identificar fatores associados ao sintoma. Desta forma, trata-se de uma pesquisa de bastante relevância para ser desenvolvida na UFG juntamente às pacientes com câncer de mama e em tratamento com a quimioterapia.

Na tentativa de compreender a fadiga em diferentes patologias, diversas teorias são criadas e testadas. Para uns, a fadiga é considerada o resultado de uma limitação na capacidade de adaptação frente a um estresse (Olson et al, 2008). Em outras palavras, na presença de um fator estressante (a doença incurável, o seu tratamento, etc), a resposta orgânica não ocorre de forma proporcional devido à inadequação da regulação de uma ou mais

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcfg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.418.625

variáveis responsáveis pelo seu enfrentamento (Olson et al, 2008). A teoria citada é denominada de Edmonton Fatigue Framework.

No Brasil, o interesse é mais recente e o número de pesquisas sobre fadiga aumentou exponencialmente a partir de 2005. Em revisão sistemática

sobre estudos de fadiga em câncer desenvolvidos no Brasil, observou-se que as pesquisas objetivaram avaliar a prevalência e a experiência de

fadiga em pacientes com câncer, validar instrumentos para mensuração de fadiga em nosso país e testar tratamentos para a fadiga (Mota, Kurita,

Pimenta, 2010). Contudo, todos os estudos identificados nesta revisão avaliaram a fadiga em pacientes clínicos, isto é, até o momento, não existem

publicações nacionais sobre a fadiga em pacientes oncológicos submetidos à cirurgia. E dentre as pesquisas em pacientes recebendo tratamentos

clínicos, raras foram aquelas que buscaram identificar estratégias para seu controle.

Em pacientes recebendo tratamento clínico para fadiga, o conhecimento avança principalmente no que se refere aos fatores associados, fatores de

risco e preditivos. O conhecimento a cerca dos fatores causais e estratégias de manejo da fadiga ainda é limitado. Contudo, esforços não são

medidos na tentativa de se encontrar medidas que atenuem o impacto negativo gerado pela fadiga.

Considerando a multidimensionalidade do sintoma, concorda-se que o tratamento deve ser multimodal

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram entregues pelo pesquisador.

O TCLE segue as normas da Resolução CNS N° 466 de 2012, no item II.23, contendo todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual o pesquisador propôs participar. O documento explica os detalhes da pesquisa (justificativa, objetivos, procedimentos, desconfortos, riscos, benefícios, grupos de alocação, entre outros aspectos), informando e assegurando os direitos dos participantes.

Recomendações:

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.418.625

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresenta-se adequado seguindo a Resolução CNS N° 466 de 2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional CNS 001/13, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, através de Notificação via Plataforma Brasil, os relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_421132.pdf	05/11/2015 21:07:06		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Compromisso_Anexar_Resultados.docx	05/11/2015 21:05:26	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisador.docx	05/11/2015 20:58:25	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Declaração de Pesquisadores	responsabilidade_pesquisadores.docx	05/11/2015 20:55:18	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaonucelo.pdf	05/11/2015 19:33:43	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	05/11/2015 19:32:25	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	05/11/2015 19:29:52	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	05/11/2015 19:24:07	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Outros	EncaminhamentoCEP.doc	05/11/2015 00:33:33	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Outros	Instrumento.docx	05/11/2015 00:29:38	Marcela Dias Albarnaz	Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.418.625

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	05/11/2015 00:25:46	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	05/11/2015 00:24:45	Marcela Dias Albarnaz	Aceito
Declaração do Patrocinador	termopatroinio.pdf	26/10/2015 13:41:38	Marcela Dias Albarnaz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 22 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br