



Universidade Federal do Maranhão

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto

Mestrado Acadêmico



**O USO DE GUARANÁ (*PAULLINIA CUPANA*) COMO
SUPLEMENTO DIETÉTICO PARA FADIGA EM
PACIENTES COM CÂNCER: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Daise Pereira de Araujo

**São Luís
2020**

DAISE PEREIRA DE ARAUJO

**O USO DE GUARANÁ (*PAULLINIA CUPANA*) COMO
SUPLEMENTO DIETÉTICO PARA FADIGA EM
PACIENTES COM CÂNCER: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Alterações endócrinas; HPV e Câncer.

Linha de Pesquisa: Dor e cuidados paliativos.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

Co-orientadora: Profa. Dra. Rosane Nassar Meireles Guerra

Coordenadora: Profa. Dra. Maria do Desterro Soares
Brandão Nascimento

São Luís
2020

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

DE ARAUJO, DAISE.

O USO DE GUARANÁ PAULLINIA CUPANA COMO SUPLEMENTO
DIETÉTICO PARA FADIGA EM PACIENTES COM CÂNCER: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE / DAISE DE ARAUJO. - 2020.

54 f.

Coorientador(a): Rosane Nassar Meireles Guerra.

Orientador(a): João Batista Santos Garcia.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luis, 2020.

1. Câncer. 2. Ensaio clínico. 3. Fadiga. 4.
Guaraná. 5. Paullinia. I. Nassar Meireles Guerra,
Rosane. II. Santos Garcia, João Batista. III. Título.

DAISE PEREIRA DE ARAUJO

**O USO DE GUARANÁ (*PAULLINIA CUPANA*) COMO
SUPLEMENTO DIETÉTICO PARA FADIGA EM
PACIENTES COM CÂNCER: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou a candidata aprovada em: 05/08/2020

Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

(Orientador) Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a. Rosane Nassar Meireles Guerra

(Co-orientadora) Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a. Elma Izze da Silva Magalhães

(Examinadora) Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a. Maria do Socorro de Sousa Cartagenes

(Examinadora) Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

(Examinadora) Universidade Federal do Maranhão

Dedico a Deus, que me permitiu realizar esse trabalho. À minha família, por todo o suporte. À minha equipe, pela parceria.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por permitir a realização desse trabalho, renovando as minhas forças diariamente. Aos meus pais, Ferreira Araújo e Meire Araújo, por serem minha base de vida. Aos meus irmãos, Diego Araújo e Branca Oliveira, pelo suporte em todos os momentos. Ao meu esposo, Diego Trindade, pelo companheirismo e paciência, durante todo o tempo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Batista Garcia, do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, pela oportunidade em ser sua aluna, no mestrado acadêmico. Pela confiança, paciência, ensinamentos, enquanto pesquisador e ser humano. À minha coorientadora, a profa. Rosane Guerra, pela disponibilidade e atenção, sempre que necessário.

À minha equipe do projeto Guaraná, em especial a Danielle Lima, Adriana Mondego, Juliana Cantanhede, Paula Tâmara Pereira, Ariadina Jansen e Beatriz Duailibe. Obrigada pelo apoio, pelo empenho nas coletas e pela grande amizade que construímos.

Aos alunos da turma 16, em especial a Hadda Leite, Mônica Carvalho, Karina Fook, Carol Falcão, Claro Rangel, Daniel Reis e Augusto Júnior. Vocês trouxeram amizade e diversão, para continuarmos, com alegria.

Aos grandes professores, que durante a graduação, despertaram em mim o amor pela pesquisa científica, dentre eles, profa. Luana Padilha.

À minhas amigas de vida, em especial, Karla Danielle Marques, Carolina Faria, Andreia Salazar e Anna Raísa Góes. Pela compreensão com a minha ausência, e apoio em todos os momentos.

Aos professores do PPGSAD, pela contribuição acadêmica que proporcionaram a todos nós, da turma 16.

Por fim, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), obrigada pela bolsa.

RESUMO:

Introdução: O câncer é uma doença de extrema relevância para a saúde pública, pois está entre as quatro principais causas de morte no mundo. Embora seu tratamento tenha evoluído ao longo dos anos, os efeitos adversos advindos com o tratamento, ainda estão presentes. Dentre eles, a fadiga é um dos mais relatados, sendo debilitante e incapacitante. Existem práticas, além dos tratamentos medicamentosos, que visam atenuar esses sintomas, como a suplementação alimentar. O Guaraná (*Paullinia cupana*), é uma planta estudada com esta finalidade. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática com metanálise para avaliar as evidências sobre o uso do Guaraná, para manejo da fadiga, em pacientes com câncer.

Metodologia: Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise, de acordo com as normas do PRISMA. As bases de dados, utilizadas nessa revisão foram Embase, Scopus, Medline, Central e Cinahl. Também foram realizadas buscas, para identificação da literatura cinza. Foram incluídos estudos clínicos em que o desfecho primário da pesquisa fosse fadiga relacionada ao câncer em uso do Guaraná. Pacientes que estivessem com caquexia ou crianças, não foram inclusos nesse estudo. Foi realizada a avaliação de risco de viés em ensaios clínicos randomizados da Cochrane e a qualidade da evidência foi avaliada pelo GRADE (Classificação das Recomendações, Desenvolvimento e Avaliação).

Resultados: Um total de 383 estudos foram identificados, dos quais sete entraram para esta revisão, totalizando 427 pacientes com câncer. A população mais contemplada nestes estudos, foi de pacientes com câncer de mama. Os instrumentos utilizados para análise da fadiga, foram o Breve Inventário de Fadiga (BFI), Escala de Chalder, Avaliação Funcional da Escala de Fadiga da terapia de doença crônica (FACIT) e Escala de Piper. Somente dois estudos, apresentaram baixo risco de viés, em todas as categorias. A metanálise foi realizada, em três estudos, com câncer de mama, que apresentavam dados suficientes. O uso do Guaraná não reduziu a fadiga relacionada ao câncer, comparado ao grupo placebo (Média de -0,02 (IC95% -1,54 , 1,50); $p=0,98$), e qualidade da evidência pelo GRADE foi muito baixa.

Conclusão: Dos estudos analisados, a maioria tem alto risco de viés e baixa qualidade da evidência, para o uso do Guaraná no tratamento da fadiga. Desta forma, para que se

tenha uma recomendação desta aplicabilidade do Guaraná, faz-se necessário a realização de mais estudos com melhor qualidade metodológica.

Registro de Revisão Sistemática: PROSPERO (Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas): CRD42018102070.

Palavras-chave: Câncer. Ensaio Clínico. Paullinia. Guaraná. Fadiga.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a disease of extreme relevance to public health, because it is among the top four causes of death in the world. Although their treatment has evolved Guarana (Paullinia cupana), is a plant studied for this purpose. over the years, the adverse effects arising from the treatment are still present. Among them, fatigue is one of the most reported, being debilitating and disabling. There are practices, in addition to drug treatments, that aim to mitigate these symptoms, like food supplementation. Guarana (Paullinia cupana), is a plant studied for this purpose. The objective of the present study was to carry out a systematic review with a meta-analysis to assess evidence about the use of guarana fruit to manage fatigue in cancer patients.

Results: A total of 383 studies was found and, of these, seven were included in the review, for a total of 427 cancer patients. The population most covered in these studies were breast cancer. The instruments used to analyze fatigue were: the Brief Fatigue Inventory (BFI), the Chalder Fatigue Scale, the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-FATIGUE), and the Piper scale. Only two studies showed a low risk of bias in all categories. Meta-analysis was conducted for three studies about breast cancer, which presented sufficient data. The use of guarana did not reduce cancer-related fatigue compared with placebo groups (mean of -0.02 [95% CI - 1.54, 1.50]; p=0.98)) and the quality of evidence according to GRADE was very low.

Conclusion: Of the studies analyzed, most have a high risk of bias and low quality of evidence. Thus, in order to have a recommendation on the applicability of Guarana in improving fatigue, it is necessary to carry out more studies with higher methodological quality.

Systematic Review Register: PROSPERO (International prospective register of systematic reviews): CRD42018102070.

Keywords: Cancer. Clinical Trial. Paullinia. Guarana. Fatigue.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Arbusto de Guaraná.....	15
Figura 2 - Flores do Guaraná.....	15
Figura 3 - Futos do Guaraná.....	15
Figura 4 - Sementes do Guaraná.....	16

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

a ² =	Dados expressos em porcentagem
BFI	Inventário Breve de Fadiga
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CHALDER	Escala utilizada para mensurar a fadiga física e mental dos trabalhadores
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COI	Conflito de Interesse
CONT.	Continuação
CTCAE	Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos
E1	Estudo 1
E2	Estudo 2
EMBASE	Banco de dados abrangente da literature biomédica
FACIT-F	Avaliação Funcional da terapia por Doenças Crônicas. Escala de Fadiga
FLOREST PLOST	Gráfico em floresta
GG	Grupo Guaraná
GG/P	Grupo começou a intervenção recebendo Guaraná, e após o cruzamento de braços, recebeu Placebo.
GP	Grupo Placebo
GP/G	Grupo começou a intervenção recebendo Placebo, e após o cruzamento dos braços, recebeu Guaraná.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
INTERV.	Intervenção
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações
MEC	Ministério da Educação
MEDLINE	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
PC	Paullinia cupana
PICO	Estratégia que auxilia na elaboração de uma pergunta de pesquisa (População/Intervenção/Controle/Desfecho)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas

SCOPUS	Banco de dados de resumos e citações de artigos
SINT.	Sintomas
T0	Tempo basal
T1	Tempo após o período de intervenção

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3	OBJETIVOS	18
4	ARTIGO	19
5	CONCLUSÃO	44
6	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A - Página do Registro Internacional de Revisões Sistemática	51

INTRODUÇÃO

O câncer está entre as quatro principais causas de óbito, em indivíduos com menos de 70 anos de idade, e é um problema de saúde pública, em diversos países. Fatores como envelhecimento, crescimento da população, mudança na distribuição e predomínio de fatores de risco, contribuem para sua incidência e mortalidade (Bray et al. 2018).

Estima-se que, no Brasil, surgirão 625 mil novos casos, por ano, no triênio 2020-2022 (450 mil por ano, descartando os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais frequente (177 mil), seguindo os cânceres de mama e próstata (66 mil cada um), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil)(INCA, 2019).

A doença traz respostas fisiológicas negativas como também interfere no psicológico dos pacientes e de seus familiares ocasionando angústia e medo quanto aos efeitos adversos, proveniente do tratamento (Souza et al. 2008; Salci et al. 2012). Dentre as terapêuticas existentes, tem-se a quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia (Silva et al. 2010). Esses tratamentos trazem consequências como fadiga, dor, redução da massa muscular, náuseas, vômito, redução da densidade mineral óssea, insuficiência ovariana e ganho de peso (Pegorare, 2014; Puglisi et al. 2014; Lagares et al. 2013).

A fadiga relacionada ao câncer é um dos sintomas mais prevalentes, definido como uma sensação de baixa energia e/ou cansaço que abrange aspectos psicológicos e fisiológicos, afetando cerca de 70% dos pacientes acometidos pela doença (Schlosser, Ceolim, 2012), tanto durante quanto após o tratamento (Pegorare, 2014). Dos pacientes em tratamento de quimioterapia ou radioterapia, 80% deles apresentam fadiga e naqueles com metástase, os números ultrapassam os 75%. A intensidade da fadiga está associada ao tipo de câncer, ao tamanho do tumor e o tratamento realizado (NCCN, 2018; Kuhnt et al. 2017; Tian et al. 2016)

Ainda não existe consenso sobre seu tratamento, porém sabe-se que é um sintoma subjetivo e multidimensional (Banipal et al. 2017). Algumas práticas não farmacológicas são indicadas para melhoria da fadiga tais como atividade física, alimentação adequada, repouso, sono e suplementação (Ishikawa et al. 2005). Dentre os suplementos dietéticos, o guaraná tem se destacado sendo uma alternativa acessível para

a população (Pereira et al. 2018; Del Giglio et al. 2013; de Oliveira Campos et al. 2011; Albarnaz, 2017).

O Guaraná pertence às famílias das Sapindáceas e são nativas da Amazônia Brasileira, da Venezuela e da Colômbia desde a época pré-hispânica, destacando-se por apresentar efeitos estimulantes já conhecidos em outras regiões, como Europa, ainda no tempo colonial (Ducke, 1937). O seu fruto é extraído da *Paullinia cupana* (Pc) (variedade *typica*) e *Paullinia cupana* (variedade *sorbilis*). No Brasil, somente a variedade *sorbilis* é cultivada e usada para fins comerciais, sendo assim, a mais estudada (Schimpl, 2013).

A bebida extraída do seu fruto, é de fácil aceitação, devido seu sabor e às suas propriedades terapêuticas (de Oliveira Campos et al. 2011). Seu consumo habitual se dá em pó, onde a semente passa pelo processo de trituração, sendo moída ou pilada depois da secagem (Tfouni et al. 2007).

Ensaio clínico realizados com o guaraná, em pacientes com câncer de mama, em tratamento quimioterápico, revelaram melhora da fadiga (de Oliveira Campos et al. 2011; Albarnaz, 2017), porém o mesmo não aconteceu em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço em quimioterapia e radioterapia simultaneamente (de Oliveira Campos et al. 2011; Del Giglio, 2013; Martins, 2016). Dessa forma, o estudo da eficácia do Guaraná na fadiga é inconcludente, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, porém alguns estudos têm evidenciado seu efeito em pacientes com tumores sólidos e câncer de mama, ambos submetidos à quimioterapia.

Diante das dificuldades encontradas pelas pacientes em lidar com esse sintoma, e das propriedades do guaraná, fez-se necessário investigar o seu uso, por se tratar de um suplemento de baixo custo e regional, com benefícios positivos, já evidenciados em alguns estudos (de Oliveira Campos et al. 2011; Albarnaz, 2017).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Guaraná (*Paullinia cupana*)

O Guaraná (*Paullinia cupana*), é nativo da região amazônica, encontrado principalmente na região sudeste do estado, entre as cidades de Maués e Parintins (Balbach, 1974; Machado, 1946 ; Corrêa, 1984). Pertencente à família das Sapindáceas, no qual o nome provem da expressão indígena “varana”, que tem como significado uma ideologia em que a árvore cresce apoiada a outra (Dalonso e Petkowicz, 2012). O nome “Guaraná” é de origem tupi, sendo também conhecida como naraná e Brazilian cocoa (Balbach, 1974).

É fruto de uma trepadeira e pode atingir altura de até 3 metros, onde as suas flores crescem formando cachos e os frutos apresentam coloração avermelhada e quando se encontram maduros, ficam abertos deixando exposto as sementes escuras com arilo branco e espesso (Schimpl et al. 2013). Quando cresce no interior das matas, pode se juntar à arvores grandes, porém, quando se desenvolve em locais abertos com presença do sol, tendem a ser rasteiras (Almeida, 2007).

O gênero da *Paullinia* é composto por cerca de 180 espécies espalhadas pelo continente americano, onde duas delas são encontradas na floresta Amazônica, que são distintas quanto à forma, cor do fruto e tamanho, além da localização geográfica. A *Paullinia cupana* variedade “typica” é encontrada na Venezuela e Colômbia. A *Paullinia cupana* variedade “sorbilis”, é cultivada, comercializada e, portanto, a mais estudada no Brasil (Schimpl et al. 2013; Tricaud et al. 2016).

O Brasil, é o maior produtor de guaraná no mundo, e atualmente, o estado da Bahia, é o estado que mais produz, mundialmente, seguido pelo Amazonas (CONAB, 2019); Schimpl et al). A produção em sua maioria, é utilizada no mercado interno, no qual 70% da produção, é utilizada pelos fabricantes de refrigerantes, o restante é comercializado na forma de xarope, pó, extrato e outros subprodutos (CONAB, 2019).



Figura 1. Arbusto do Guaraná. Foto: Murilo R de Arruda, 2005



Figura 2. Flores do Guaraná. Foto: Sítio da Mata, 2019



Figura 3. Fruto de guaraná (Paullinia cupana). Foto: Murilo R de Arruda, 2005



Figura 4. Sementes do Guaraná. Foto: Ceplac, 2019

A semente do Guaraná apresenta até 6% de cafeína, que faz parte do grupo das metilxantinas (Ogawa et al. 2007) Além da cafeína, ainda no grupo das xantinas, apresenta teobromina (entre 0,03 a 0,17%), teofilina (0,2 a 0,6%), amido (60% da semente seca) e taninos (na média de 10%) (Moraes et al. 2003; Heard et al. 2006). A localização da região de cultivo, a fonte botânica, as condições do solo e os métodos usados para extração, inteferem no perfil dos compostos bioativos presentes nas plantas (Bertin et al., 2014). O guaraná atua como estimulante no sistema nervoso central, músculos cardíacos, sistema respiratório e na secreção de ácido gástrico (George et al. 2008; Sousa et al. 2010), sendo absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal chegando à corrente sanguínea, passando por metabolização hepática e apresentando meia vida que varia de 3-7 horas (Kuskoski et al., 2005).

A cafeína é o ingrediente ativo que faz o Guaraná ser conhecido por características estimulantes, com teor superior ao do café (1 a 2,5%), mate (1%) e cacau (0,07%) (Machado et al. 2018) porém, são os taninos que aparentemente deixam esse efeito estimulante mais duradouro (Marques et al. 2019). Já as catequinas, epicatequina e epicatequina galado, são os fenólicos que estão associados à fatores benéficos à saúde, dentre eles, antiproliferativo (Cadoná et al. 2016), antitumoral (Del Giglio et al. 2013) e citoprotetor (Bonadiman et al., 2017).

3. OBJETIVOS

Geral

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática com metanálise, de estudos que usaram o Guaraná (Paullinia cupana), para manejo da fadiga, em pacientes com câncer.

Específicos

- Realizar o levantamento dos ensaios clínicos, que usaram o Guaraná (PC) para melhora da fadiga relacionada ao câncer.
- Sintetizar os estudos de intervenção do Guaraná, e relacioná-los ao tipo de câncer e tratamento.
- Avaliar risco de viés e a qualidade metodológica dos estudos e relacioná-los aos desfechos.
- Analisar os efeitos adversos relatados, nos grupos intervenção e controle.

4. ARTIGO

O manuscrito foi submetido ao periódico Supportive Care In Cancer, com WEBQUALIS A2 na medicina 2

O uso de Guaraná (*Paullinia cupana*) como suplemento dietético para fadiga em pacientes com câncer: uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados

Daise Pereira de Araujo¹

Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira²

Ariadina Jansen Campos³

Karla Danielle Silva Marques⁴

Érica Brandão de Moraes⁵

Rosane Nassar Meireles Guerra⁶

João Batista Santos Garcia⁷

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto- Universidade Federal do Maranhão-UFMA;

Autor Correspondente: Endereço: Rua Onze, nº 17, Quadra 21, Cohatrac II, São Luis-MA. CEP: 65053-810. BRASIL. E-mail: daise_araujo@msn.com.

²Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto- Universidade Federal do Maranhão-UFMA;

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65065-545. BRASIL. E-mail: paulateixeiranutri@outlook.com.

³Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto- Universidade Federal do Maranhão-UFMA;

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65065-545. BRASIL. E-mail: ariadinaj@hotmail.com.

⁴Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva- Universidade Federal do Maranhão-UFMA;

Endereço: Rua Barão de Itapary, Nº 155, Centro, CEP: 65020-070, São Luís/MA. BRASIL.

E-mail: kdmarques@gmail.com.

⁵Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa - EEAAC da Universidade Federal Fluminense. Mestrado Profissional em Enfermagem Assistencial – MPEA. Niterói/RJ, CEP: 24020-091

E-mail: ericabrandao@id.uff.br

⁶Laboratório de Imunofisiologia da Universidade Federal do Maranhão-UFMA;

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65065-545. BRASIL.E-mail:roguerra@globo.com.

⁷Disciplina de Anestesiologia, Dor e Cuidados Paliativos- Universidade Federal do Maranhão.

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65065-545. BRASIL E-mail: jbgarcia@uol.com.br.

RESUMO:

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática com metanálise, para avaliar as evidências sobre o uso do Guaraná no manejo da fadiga em pacientes com câncer.

Metodologia: Os dados foram obtidos nas bases de dados EMBASE, Scopus, MEDLINE, CENTRAL, CINAHL em qualquer idioma. O risco de viés em ensaios clínicos randomizados foi analisado seguindo as recomendações da Cochrane. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. Em estudos com o mesmo tipo de tumor e tratamentos, foi realizado também a metanálise.

Resultados: Um total de 383 estudos foram encontrados, e destes, sete entraram para revisão, totalizando 427 pacientes com câncer. Os instrumentos utilizados para análise do nível de fadiga foram: Breve Inventário de Fadiga (BFI), Escala de Fadiga de Chalder, Avaliação Funcional da Escala de Fadiga da Terapia de Doença Crônica (FACIT-FATIGUE) e Escala Piper. Alguns estudos apresentaram baixo risco de viés para todas as categorias avaliadas. A metanálise foi realizada, em três estudos, com câncer de mama, que apresentavam dados suficientes. O uso do Guaraná não reduziu a fadiga relacionada ao câncer, comparado ao grupo placebo (Média de -0,02 (IC95% - 1,54 , 1,50); p=0,98)), e qualidade da evidência pelo GRADE foi muito baixa.

Conclusão: Suplementos dietéticos são usados para promover a melhora da fadiga relacionada ao câncer. Os resultados desta revisão, mostraram que o uso do Guaraná não apresentou resultados significantes em comparação a grupos placebo, sendo necessário a realização de mais estudos, com melhor qualidade metodológica.

Palavras-chave: Câncer. Ensaio Clínico. Paullinia. Guaraná. Fadiga. (metanálise)

ABSTRACT:

Objective: The objective of the present study was to carry out a systematic review with a meta-analysis to assess evidence about the use of guarana fruit to manage fatigue in cancer patients.

Methodology: The data were extracted from the EMBASE, Scopus, MEDLINE, CENTRAL, and CINAHL databases, in any language. The risk of bias in randomized clinical trials was analyzed according to the Cochrane recommendations. The quality of the evidence was assessed using the GRADE system. For studies with the same types of tumors and treatments, meta-analysis was also conducted.

Results: A total of 383 studies was found and, of these, seven were included in the review, for a total of 427 cancer patients. The instruments used to analyze fatigue were: the Brief Fatigue Inventory (BFI), the Chalder Fatigue Scale, the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-FATIGUE), and the Piper scale. Some studies presented a low risk of bias for all the categories. Meta-analysis was conducted for three studies about breast cancer, which presented sufficient data. The use of guarana did not reduce cancer-related fatigue compared with placebo groups (mean of -0.02 [95% CI -1.54, 1.50]; $p=0.98$) and the quality of evidence according to GRADE was very low.

Conclusion: Dietary supplements are used to improve cancer-related fatigue. The results of this review showed that the use of guarana was not superior to the placebo groups, pointing to the need for further studies with better methodological quality.

Keywords: Cancer. Clinical Trial. Paullinia. Guaraná. Fatigue.

Introdução

A fadiga relacionada ao câncer, é um sintoma angustiante e debilitante que acomete a maioria dos pacientes, em qualquer etapa do tratamento, sendo responsável por reduzir a capacidade funcional destes indivíduos podendo persistir mesmo após o término das terapias. É descrita como estado de exaustão esmagadora, mais agressiva e mais duradoura que a fadiga comum, não proporcional às atividades relacionadas e não minimizado pelo repouso (Wang et al. 2015; de Oliveira Campos et al. 2011).

Ainda que a fadiga diminua após a interrupção do tratamento, muitos pacientes permanecem com queixas mais duradouras, relacionadas a esse sintoma, representando em média 30% dos sobreviventes. A fadiga crônica é definida pela permanência do sintoma por no mínimo, seis meses (Chalder et al., 1993).

Os mecanismos fisiopatológicos da fadiga ainda não estão elucidados. Acredita-se que a ativação de citocinas pró-inflamatórias possa desencadear este sintoma (Cleeland et al., 2003) e, associado a isso, o hiper metabolismo causado pelo tumor ou aos produtos desse metabolismo, como neurotoxinas, elevado gasto energético, citotoxicidade dos quimioterápicos e necrose tecidual ocasionada pela radioterapia, agravam ainda mais esse sintoma (Marrs et al., 2006; Wang et al., 2008).

Algumas práticas não farmacológicas são indicadas para reduzir a fadiga, como prática regular de exercício físico ou suplementação alimentar (Pereira et al., 2018; Mustian et al., 2012; Velthuis 2010). Dentre os suplementos, o Guaraná (*Paullinia cupana*) vem sendo bastante estudado no câncer (Sette et al. 2017; Martins et al. 2016; Del Giglio et al. 2013; de Oliveira Campos et al. 2011), com resultados controversos.

O Guaraná pertence à família das Sapindáceas, nativa da floresta amazônica, encontrado no Brasil, Guiana, Venezuela, Equador e Peru, todavia, utilizado somente no Brasil para fins comerciais (NPGS, 2019). Suas sementes são usadas nas indústrias de refrigerantes, responsável por 70% do que é produzido no Brasil (SEBRAE, 2016), sendo o principal produto comercial da planta, devido ao alto teor de cafeína, que varia de 2,5 a 5,8% do peso seco do fruto (Schimpl et al. 2014). Contém ainda, teobromina e toefilina (ambas abaixo de 0,3%), flavonoides (proantocianidinas, catequinas, epicatequina)(Schimpl et al. 2013; Harmerski et al. 2013), e esses compostos poderiam ser responsáveis pela melhora da fadiga (Kennedy et al., 2008).

Esta revisão sistemática com metanálise, tem como objetivo elucidar, através de ensaios clínicos, se o uso do Guaraná atenua o sintoma da fadiga, em pacientes com câncer, pois até o momento, as pesquisas primárias com este suplemento são inconclusivas, e não se pode gerar uma recomendação alimentar, com evidências neste grupo.

MATERIAIS E METODOS

Protocolo

O protocolo da pesquisa foi submetido e aprovado no PROSPERO (Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas), sob o seguinte número CRD42018102070. Esta revisão sistemática seguiu os preceitos estabelecidos para elaboração de Revisões e Meta-análise do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al. 2010).

Critérios de elegibilidade

Participantes

Foram incluídos pacientes adultos, em tratamento de todos os tipos de câncer ou com remissão da doença, de ambos os sexos, que apresentavam fadiga como desfecho primário e que faziam uso de Guaraná, em qualquer dose. Apenas ensaios clínicos foram incluídos. O grupo placebo foi utilizado como controle, na presente revisão, e a fadiga avaliada por instrumentos validados para mensurar esse sintoma. Não foram incluídas mulheres grávidas e pacientes com caquexia ou ausência de fadiga.

Fontes de dados e estratégia de busca

A estratégia de busca desenhada com base no formato de pesquisa do PICO (*Patient, Intervention, Control e Outcome*), por uma equipe treinada, que utilizaram o sistema de metadados *Medical Subject Headings* (MeSH) ou Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com os operadores booleanos AND e OR, com as palavras-chave, a seguir: (((("Neoplasms"[Mesh]) AND "Paullinia"[DeCS]) OR "guarana powder"[MeSH] AND "Placebos"[DeCS]) AND "Fatigue"[DeSC]. Restrições de data e / ou idioma não foram utilizadas nesta revisão. Os dados foram obtidos a partir do EMBASE, Scopus, MEDLINE, Cochrane Central Register de Ensaios Controlados – CENTRAL, CINAHL e sites de busca na Internet, para identificar a literatura não prontamente disponível ou publicado em bases de dados, até 14 de janeiro de 2020. Os

termos de pesquisa foram adaptados em combinação com filtros específicos do banco de dados. A busca teve por finalidade, responder a seguinte pergunta: O Guaraná (*Paullinia cupana*) melhora a fadiga em pacientes com câncer?

Crítérios de seleção

Os estudos foram analisados de forma independente, concomitantemente, por dois revisores, para então serem lidos na íntegra. Em caso de divergências, estas eram resolvidas por um terceiro pesquisador. As duplicatas, resumos e títulos que fossem irrelevantes para a presente revisão, foram excluídos.

Extração de dados

Utilizando um protocolo padronizado, dois revisores extraíram de forma independente, os dados dos estudos que foram incluídos e os mesmos eram comparados. De cada estudo, foram extraídos os seguintes dados: Ano de publicação, país em que o estudo foi realizado, desenho do estudo, tamanho da amostra, tipo de câncer e sexo.

Lista de dados

Foi elaborado, um formulário padronizado pelos autores, com os seguintes dados:

1. Características dos estudos: autores, ano de publicação, país, número de grupos, tamanho da amostra, perda no seguimento, desfechos estudados e instrumento utilizado para avaliar a fadiga.
2. Características do paciente: idade, raça, histórico clínico do tratamento do câncer e estágio do tumor.
3. Características da suplementação: descrição da intervenção e do placebo, tempo de intervenção, número de avaliações e resultados primários.
4. Efeitos adversos: descrição dos efeitos adversos, presente nos grupos.

Síntese dos resultados

Foi realizada a comparação entre os grupos guaraná e placebo por meio do gráfico *Florest Plot*. Utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios para a realização da metanálise. O teste *Q de Cochran* e a estatística I^2 (estatística de Higgins e Thompson) foram realizados para avaliar e quantificar a existência de heterogeneidade nos estudos.

Risco de viés

Para análise do risco de viés, foi usado o risco de avaliação de viés para ensaios clínicos randomizados nas revisões sistemáticas, seguindo a Cochrane (Sterne et al., 2019). A avaliação dos estudos foi feita por dois avaliadores, e um terceiro revisor sanou as contraposições.

Foi utilizado o Review Manager (RevMan) versão 5.3, para construção do gráfico de risco de viés.

Análise da qualidade da evidência

Para avaliar a qualidade da evidência e sua força de recomendação usou-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). (Guyatt et al., 2008)

Resultados

Foram identificados 383 artigos, dentre os estudos publicados ou outros documentos. Destes, 28 estavam duplicados, resultando em 355 estudos. A justificativa para exclusão foram: não era um estudo com câncer (n=275), não era um estudo em humanos (n=53), não tinha a fadiga como desfecho principal (n=2) e outros tipos de estudos (n=18). Restaram 12 estudos completos para avaliação de elegibilidade, e 5 foram excluídos. Destes, 3 estudos tinham o uso do Guaraná concomitante com outro suplemento e 2 eram de revisão. Dessa forma, 7 estudos entraram para a revisão (6 artigos e 1 dissertação).

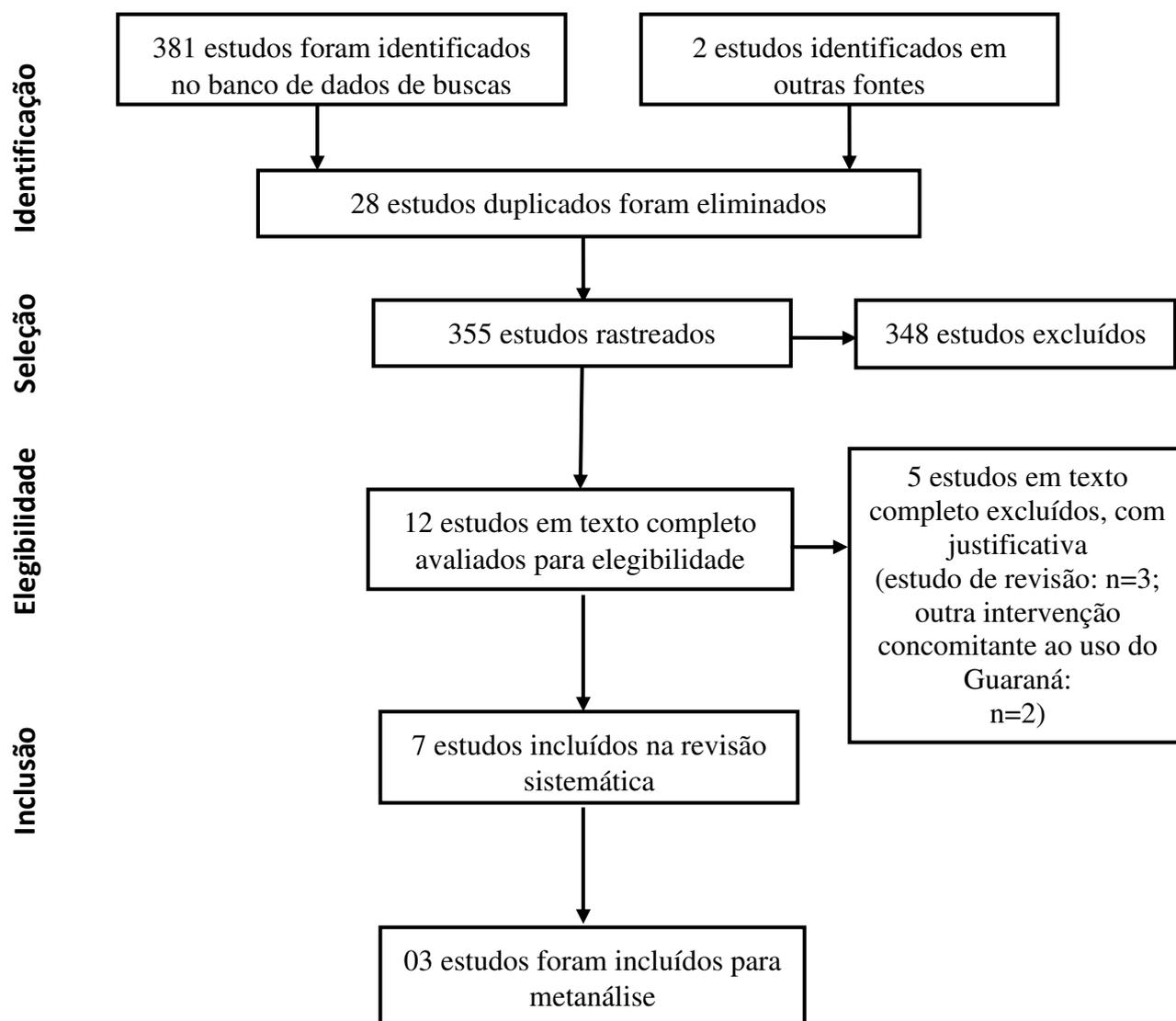


Figura 1. Fluxograma *PRISMA*.

Todos os estudos com Guaraná identificados nesta revisão foram realizados no Brasil e publicadas nos últimos 10 anos (2008-2017)(Miranda et al. 2008; Miranda et al. 2009; de Oliveira Campos et al. 2011; Del Giglio et al. 2013; Martins et al. 2016; Sette et al. 2017 e Albarnaz, 2017).

Ao todo, 427 pacientes com diagnóstico de câncer entraram para a revisão, com tamanho da amostra variando entre 26 a 101 pessoas. Dentre os tipos de neoplasias estudadas, destaca-se: mama, colorretal, pulmão/pleura, cabeça e pescoço, osso, estômago, uretra, pâncreas, apêndice, próstata, trato biliar, trato urinário, gastrointestinal, ginecológico e hematológico (Albarnaz, 2017; Del Giglio et al. 2013; Miranda et al. 2009; de Oliveira Campos et al. 2011). Os principais desfechos analisados foram fadiga, qualidade de vida, sono, depressão e ansiedade (Sette et al.

2017; Martins et al. 2016; de Oliveira Campos et al. 2011). O instrumento mais utilizado para avaliação da fadiga foi o Breve Inventário de Fadiga (Tabela 2).

A faixa média de idade esteve entre 47 a 59 anos e em 2 estudos, essa informação não foi citada (Sette et al., 2017; Martins et al., 2016). Na maioria dos estudos, a raça branca é a mais prevalente (Miranda et al., 2009; de Oliveira Campos et al. 2011; Miranda et al. 2008), assim como o sexo feminino (Del Giglio et al. 2013; Miranda et al., 2009; de Oliveira Campos et al. 2011; Sette et al., 2017; Albarnaz, 2017; Miranda et al., 2008). O tratamento mais prevalente foi a quimioterapia (n=5), e o estadiamento da doença mais citado foi do grau I a III (Tabela 2).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão.

Autor, ano. País	Desenho do estudo	População de estudo	Tamanho da amostra
Del Giglio et al., 2013. Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de intervenção de 2 braços • COI: Nenhum declarado • Financiamento: Não declarado 	<ul style="list-style-type: none"> • Mama (25%), colorretal (22,5%), pulmão/pleura(10%), cabeça e pescoço (12,5%), ovário (7,5%), osso (5%), estômago (5%), uretra (2,5%), pâncreas (2,5%), apêndice (2,5%), próstata (2,5%) e trato biliar (2,5%) • Média da idade: 55,9(13,04) • Feminino: 57,5% • Raça: Não informado 	<ul style="list-style-type: none"> • T0: n= 40 (GG=20; GP=20) • T1: n=33 (GG=17; GP=16)
da Costa Miranda et al., 2009. Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de intervenção de 2 braços • COI: Nenhum declarado • Financiamento: Não declarado 	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama (100%) • Média da idade: GG=59; GP=56 • Feminino: 100% • Raça: Predomínio da raça branca, em ambos os grupos 	<ul style="list-style-type: none"> • T0= 36 • T1=36
de Oliveira Campos	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de intervenção de 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • T0= 43(GP/G); T0=32

et al., 2009. Brasil	braços	<ul style="list-style-type: none"> • COI: Nenhum declarado • Financiamento: Não declarado 	<ul style="list-style-type: none"> • Média da idade: GP/G=50,2(11,95). GG/P=51,76(9,73) • Feminino: 100% • Raça: Branca (GP/G= 85,7%; GG/P=87,9%) 	<p>(GG/P)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1= 35 (GP/G); T1= 25 (GG/P) • Motivos perda de seguimento: GP/G= Esquecimento (6), Palpitação (1), erupção (1) GG/P= Esquecimento (5), Palpitação (1), Herpes (1)
Martins et al., 2016. Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de intervenção de 2 braços • COI: Nenhum declarado • Financiamento: Não declarado 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome epidermoide de cabeça e pescoço (100%) • Média da idade: Não informado • Sexo: Não informado • Raça: Não informado 	<ul style="list-style-type: none"> • T0: n=60 (GG=31; GP=29) • T1: n=52 (GG=29; GP=23) • Motivos perda de seguimento: Não informado 	
Sette et al., 2017. Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de intervenção E1: 2 braços 	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama (100%) 	<p>E1-T0: n=32 (GG=17; GP=5). E2-T0: n=72 (GG/a=24; GG/b=23; GP=25). Houve cruzamento de braços nos dois estudos.</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de intervenção E2: 3 braços • COI: Nenhum declarado • Financiamento: Não declarado 	<ul style="list-style-type: none"> • Média da idade: E1 (GG=48,9; GP=55,7). E2 (GG/a=51; GG/b=49; GP=52) • Feminino: 100% • Raça: E1= Não informado. E2= Branco (GG/a=65,2%; GG/b=70,8%). Não branco (GP=68%) 	<ul style="list-style-type: none"> T1: Não houve perda de seguimento em ambos os estudos
Albarnaz, Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de intervenção de 2 braços • COI: Nenhum declarado • Financiamento: MCTI/CNPq/MEC/Capes (Edital Ação Transversal nº 06/2011 – Casadinho/PROCAD, processo no 552408/2011-5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama (100%) • Média da idade: GG=47,2(9,9). GP=50,1(8,4) • Feminino: 100% • Raça: Não branca (GG= 87,1%; GP=61,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> T0: GG=23; GP=23 T1: GG=21; GP=21 • Motivos perda de seguimento: GG= Presença de EA (1); Não seguiu o protocolo (1). GP= Não seguiu o protocolo (2)
Miranda et al., Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de intervenção de 2 braços 	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama (6); Trato genitário-urinário (1); Gastrointestinal (8); Cabeça e pescoço (4); SNC (1); Ginecológico (1); 	<ul style="list-style-type: none"> • T0: GP/G=13; GG/P=13. Houve cruzamento entre os braços.

Hematológico (2); Pulmão (3)

- COI: Nenhum declarado
- Financiamento: Não declarado
- Média da idade: GP/G=57,2(8,52).
GG/P=55,1(12,7)
- Sexo: Não informado
- Raça: Branca (GP/G= 92,3%);
GG/P=84,6%)
- T1: Não houve perda de seguimento.

Legenda: COI=Conflito de interesse; n=Número total da população; T0=Tempo basal; T1= Tempo após período de suplementação; E1= Estudo 1; E2=Estudo 2; GP/G= Grupo Placebo no início do tratamento e depois, após cruzamento de braços, iniciaram a intervenção com Guaraná; GG/P= Grupo Guaraná no início do tratamento e depois, após cruzamento de braços, iniciaram a intervenção com Placebo. MCTI=Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Telecomunicações; CNPq= Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; MEC=Ministério da Educação; Capes= Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos estudos.

Autor, Ano	Idade (Média)	Raça	Período clínico	Estadiamento	Desfechos analisados	Instrumento utilizado para análise da fadiga
Del Giglio et al., 2013	• 55,9 (13,04)	• Não informado	• Pacientes que completaram 1 semana em quimioterapia	• Não informado	• Fadiga • Ansiedade • Depressão • Sono	• BFI • FACIT-F • Chalder
Da Costa Miranda et al., 2009	• 59 anos (GG) e 56 (GP)	• Branca	• Pacientes que iriam iniciar o tratamento de radioterapia adjuvante	• I e II	• Fadiga • Depressão	• Chalder • BFI
de Oliveira Campos et al. 2011	• 50,2±11,95 (GP/G); 51,76±9,73 (GG/P)	• GP/G: Branca (85%) • GG/P: Branco (89%)	• Pacientes que apresentaram surgimento ou agravamento da fadiga após o ciclo 1 de quimioterapia • Pacientes que iriam iniciar o tratamento de quimioterapia/radioterapia. Foram 30 sessões de radioterapia. A quimioterapia foi realizada em 3 ciclos, cada ciclo iniciando a cada 21 dias.	• I, II e III (13 pacientes não tinham essa informação no prontuário)	• Fadiga • Qualidade do sono • Ansiedade • Depressão • Menopausa	• BFI • FACIT-F • Chalder
Martins et al., 2016	• Não informado	• Não informado	• Pacientes que apresentaram surgimento ou agravamento da fadiga após o ciclo 1 de quimioterapia	• I-IV	• Fadiga • Qualidade de vida	• FACIT-F
Sette et al., 2017	• E1: Não informado • E2: Não informado	• E1: Não informado • E2: Não informado	• Pacientes que apresentaram surgimento ou agravamento da fadiga após o ciclo 1 de quimioterapia	• I, II e III	• Fadiga	• BFI • Chalder
Albarnaz, 2017	• GG(47,2±9,9); GP (50,1±8,4)	• Não branca (GG: 57,1%);	• Pacientes em quimioterapia	• Qualquer estágio	• Fadiga • Dor	• Piper

		GP (61,9%)				• Depressão	
						• Ansiedade	
Miranda et al., 2008	• GG (55,1± 12,7); GP (57,2 ± 8,52)	• Branca (GG: 84,6%; GP 92,3%)	• Pacientes em quimioterapia		• Não informado	• Fadiga	• BFI
						• Depressão	• Chalder

Legenda: GP=Grupo Placebo; GG=Grupo Guaraná; GP/GG= Grupo Placebo no início do tratamento e depois, após cruzamento de braços, iniciaram a intervenção com Guaraná; GG/P= Grupo Guaraná no início do tratamento e depois, após cruzamento de braços, iniciaram a intervenção com Placebo. BFI =Brief Fatigue Inventory; FACIT-F= Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Chalder = Escala de Fadiga de Chalder; Piper = Escala de Fadiga de Piper – revisada.

Tabela 3. Características da intervenção (Guaraná/Placebo) utilizada nos estudos.

Autor, Ano	Guaraná/Placebo (características)	Período de intervenção	Número de avaliações	Resultados principais
Del Giglio et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com aumento do escore de fadiga, após 1 semana da triagem, receberam 37,5mg de <i>PC</i>, 2x ao dia, 12/12 horas, por 21 dias. Após 21º dia, pacientes que tiveram estabilização ou melhora na fadiga, foram randomizados, para GG (mesma quantidade) ou GP, 2x ao dia, + 21 dias. 	• ±6 semanas	• 3	<ul style="list-style-type: none"> • A fadiga apresentou melhora estatisticamente significativa, no grupo em uso do Guaraná.
Miranda et al., 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes prestes a iniciar radioterapia adjuvante, em fase precoce da doença, foram randomizados, para receber suplementação (Guaraná ou placebo) pelos primeiros 14 dias de radioterapia. Após o 14ª dia, os braços foram cruzados e cada grupo recebeu o tratamento oposto ao inicial, por mais 14 dias. GG: 75 mg de extrato de Guaraná, 1x ao dia/ GP: Placebo, 1x ao dia 	• 5 semanas	• 3	<ul style="list-style-type: none"> • O Guaraná não apresentou melhora, em relação ao grupo controle, na fadiga nem na depressão.
de Oliveira Campos et al. 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente com agravamento da fadiga, após ciclo 1 da quimioterapia, foram randomizados em 2 grupos. Todos os grupos, em uso oral, a cada 12 horas, durante 21 dias. Após o dia 21, passaram 7 dias sem intervenção e os braços foram cruzados, e cada grupo recebeu o tratamento oposto ao inicial pelos próximos 21 dias. GG: 50 mg, 2x ao dia de Guaraná ou GP: Placebo, 2x ao dia. 	• 6 semanas	• 3	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrou-se que o extrato de Guaraná melhorou o sintoma de fadiga, no tratamento de curto prazo, em mulheres em quimioterapia.

Martins et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes randomizados, em 2 grupos. GG: 50 mg, 2x ao dia, Manhã e noite por 6 semanas de quimioterapia/radioterapia. GP: Placebo, 2x ao dia, manhã e noite, durante a quimio/radioterapia. Não houve cruzamento de braços 	• 6 semanas	• 4	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, após a suplementação.
Sette et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> • E1: Pacientes com aumento da fadiga após ciclo 1 de quimioterapia, foram divididos em GG (2 cápsulas ao dia, 37,5mg cada, por 21 dias) ou GP (Placebo 2x ao dia, por 21 dias. Após esse período, 7 dias sem intervenção, e então os braços foram cruzados e cada grupo recebeu o tratamento oposto nas doses já citadas. 	• 6 semanas	• 3	<ul style="list-style-type: none"> • E1: Os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa
Albarnaz, 2017	<ul style="list-style-type: none"> • E2: Pacientes que tiveram aumento da fadiga após ciclo 1 da quimioterapia sistemática, foram randomizadas em 3 braços: GG 1 (7,5mg, 2x ao dia, por 21 dias), GG-2 (12,5 mg, 2x ao dia, por 21 dias) e GP (Placebo, 2x ao dia, 21 dias) • Pacientes em quimioterapia, foram randomizadas em dois grupos. GG: 50 mg de extrato seco de Guaraná, 2x ao dia, por 90 dias. GP (celulose micro cristalina, 2x ao dia, por 90 dias). 	• 12 semanas	• 3	<ul style="list-style-type: none"> • E2: O placebo usado, contém 200mg de magnésio, que pode estar relacionado à melhora da fadiga em pacientes desse grupo, comparado ao Grupo Guaraná. • O GG apresentou redução significativa dos escores de fadiga, em todas as dimensões. O mesmo foi não observado no grupo placebo e nem ao final de 45 dias de tratamento com Guaraná.
Miranda et al., 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de iniciar o ciclo 1 de quimioterapia, as pacientes foram randomizadas em dois grupos. GG: 75mg de extrato de Guaraná, 1x ao dia, por 21 dias. GP: Placebo, 1x ao dia, por 21 dias. Após o 21 dia, os braços foram cruzados e cada grupo recebeu o suplemento oposto ao inicial 	• 6 semanas	• 2	<ul style="list-style-type: none"> • O Guaraná não se mostrou benéfico para a prevenção de fadiga ou de sintomas de depressão relacionados à quimioterapia sistêmica.

por mais 21 dias

Legenda: E1=Estudo 1; E2=Estudo 2; PC=Paullinia cupana; GP=Grupo Placebo; GG=Grupo Guaraná

Tabela 4. Efeitos adversos da suplementação com Guaraná.

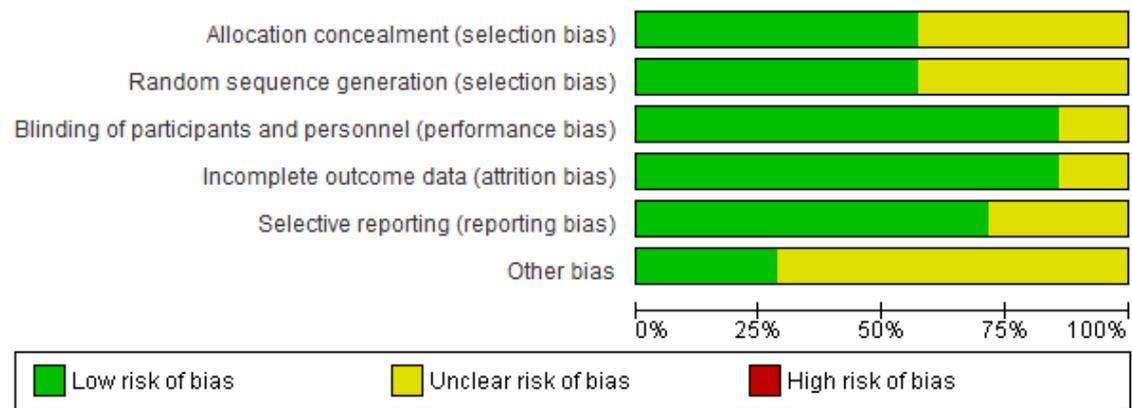
	Autor, ano															
	Del Giglio et al. 2013		Miranda et al. 2009		de Oliveira Campos et al. 2011		Martins et al. 2016 ^{a1}		Sette et al. 2017		Albarnaz, 2017		Miranda et al. 2008			
	Cont.	Interv.	Cont.	Interv.	Cont.	Interv.	Cont.	Interv.	Cont.	Interv.	Cont.	Interv.	Cont.	Interv.		
Taquicardia	5	2			12	10	-	-	1	1	-	-	5	2		
Insônia	6	3			31	22	-	-	6	1	2	-	3	2		
Pele seca	6	6			-	-	-	-	-	-	-	-	1	2		
Diarreia	3	1			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Constipação intestinal	3	3			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Xerostomia	6	6			-	-	-	-	-	-	-	-	3	1		
Flatulência	6	1			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Epigastralgia	2	-			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Náusea	3	4			25	35	-	-	-	-	-	-	1	2		
Disgeusia	6	2	Não informado		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		Não informado
Vômitos	2	-			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Tontura	4	5			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ansiedade	4	3			25	17	-	-	1	1	-	-	2	2		
Depressão	2	1			-	-	-	-	-	-	-	-	2	1		
Tremores	3	3			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Reação cut.	-	-			3	1	19,2	10	-	-	-	-	-	-		
Cefaleia	-	-			-	-	-	-	-	-	-	-	1	1		
Mucosite	-	-			-	-	19,2	23,3	-	-	-	1	-	-		
Sint.gástricos	-	-			-	-	-	-	2	2	-	1	-	-		
Neutropenia	-	-			-	-	14	10	-	-	-	-	-	-		

Legenda: Cut=cutâneas; Cont=Grupo controle; Interv=Grupo intervenção; Sint.=Sintomas; ^a=dados expressos em porcentagem.

O período de intervenção dos estudos, ficou entre 5 a 12 semanas. A quantidade utilizada do extrato de Guaraná, variou entre 7,5 a 100 mg ao dia (Sette et al. 2017; de Oliveira Campos et al. 2011; Albarnaz 2017), com períodos de intervenção que variaram de 35 a 90 dias (Miranda et al. 2009; Albarnaz, 2017). Quanto ao número de avaliações, o estudo de Miranda et al. (2008) realizou somente duas avaliações, após o primeiro e segundo ciclo, da quimioterapia. Observou-se, que dos 7 estudos analisados, 4 não apresentaram melhora na fadiga após a intervenção, durante 5-6 semanas (Sette et al. 2017; Martins et al. 2016; Miranda et al. 2009; Miranda et al. 2008). Apenas um estudo apresentou informações sobre financiamento da pesquisa (Albarnaz, 2017)(Tabela 3).

Os efeitos adversos foram avaliados em cinco estudos, com escalas específicas. Em quatro estudos (Del Giglio et al. 2013; de Oliveira Campos et al. 2011; Sette et al. 2017; Martins et al. 2016), a avaliação utilizada, foi por meio dos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) (Trotti et al. 2003) e em um estudo (Albarnaz, 2017), usou-se os Critérios Comuns de Toxicidade dos Estados Unidos (Saad et al. 2002). Os efeitos adversos mais comumente citados foram taquicardia, insônia, náusea e ansiedade, em ambos os grupos (Guaraná e Placebo) (de Oliveira Campos et al. 2011).

A avaliação de risco de viés apontou que 3 estudos (Del Giglio et a. 2013; Martins et al. 2016 e Miranda et al. 2008) apresentaram viés de seleção para geração da sequência aleatória e três estudos apresentaram ocultação de alocação (Del Giglio et al. 2013, Martins et al. 2016 e Sette et al. 2017). Um estudo apresentou viés de atrito (Martins et al., 2016), dois estudos apresentaram viés de relato (Martins et al. 2016; Sette et al. 2017). Apenas dois estudos, apresentaram baixo risco de viés, em todas as categorias (Albarnaz, 2017; de Oliveira Campos et al. 2009) (Figura 2).



	Allocation concealment (selection bias)	Random sequence generation (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Albarnaz, 2017	+	+	+	+	+	+
da Costa Miranda, 2009	?	+	+	+	+	?
del Giglio et al, 2013	?	?	+	+	+	?
de Oliveira Campos, 2011	+	+	+	+	+	+
Martins et al, 2016	?	?	?	?	?	?
Miranda et al, 2008	+	+	+	+	+	?
Sette et al, 2017	+	?	+	+	?	?

Figura 2. Resumo do Risco de Viés (quadro síntese) e Risco de Viés individual para cada estudo incluído.

Metanálise

A metanálise foi realizada em três estudos com câncer de mama, envolvendo um total de 139 pacientes (de Oliveira Campos et al. 2011; Albarnaz, 2017; Sette et al. 2017). Os testes Q de Cochran ($p < 0,0001$) e I^2 de Higgins e Thompson (93%) mostraram alta heterogeneidade entre os estudos e não houve diferença significativa no uso do Guaraná no tratamento de fadiga, em pacientes com câncer ((Média de -0,02 (IC95% -1,54 , 1,50); $p=0,98$)(Figura 3).

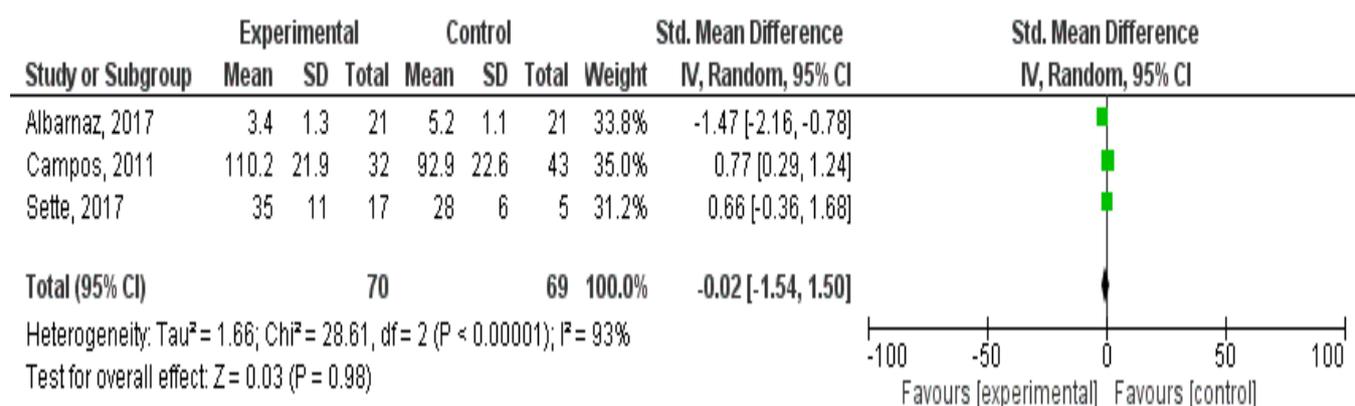


Figura 3: Forest Plot do efeito do Guaraná na fadiga relacionada ao câncer.

Nos três estudos que foram incluídos na metanálise, verificamos a qualidade da evidência pelo GRADE, que se manteve muito baixa. (Figura 4).

Desfecho	Número de participantes	Quantidade de estudos	Qualidade da evidência
Fadiga	139	3 ECRs	⊕⊖⊖⊖ Muito baixa

Figura 4: Classificação da qualidade da evidência pelo GRADE.

Discussão

Os resultados desta revisão sistemática com metanálise, realizada com os três estudos, mostraram que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos que fizeram uso do guaraná e aqueles que fizeram uso de placebo no que diz respeito a redução de fadiga em pacientes com câncer.

As evidências científicas sobre fadiga relacionada ao câncer vêm se ampliando nos últimos anos, contudo ainda persistem a subnotificação, o subdiagnóstico e o subtratamento deste sintoma (Passik et al. 2002) que tanto afeta a

qualidade de vida dos pacientes (Lipsett et al. 2017). Por ser multifatorial, há diversas terapias visando seu controle, como exercício físico e intervenções não farmacológicas (NCCN, 2018). Na maioria dos estudos identificados, o uso do extrato de Guaraná como suplemento dietético, apresentou risco de viés incerto, quanto a melhora da fadiga (Del Giglio et al. 2013; Miranda et al. 2008; Miranda et al. 2009; Martins et al. 2016).

Identificar e avaliar a fadiga no paciente é de suma importância para facilitar o tratamento. Existem várias escalas usadas para mensurar quão fadigado o paciente está e seus resultados são apresentados na forma de escores. Os instrumentos para análise de fadiga mais utilizados, nos estudos desta revisão, foram o BFI e Escala de Chalder, citado em cinco estudos (Del Giglio et al. 2013; Miranda et al. 2008; Miranda et al. 2009, de Oliveira Campos et al. 2011 e Sette et al. 2017). Nos outros dois estudos, foram utilizados a Escala de Piper – Revisada e FACIT-F. Estas escalas são usualmente empregadas para mensurar a fadiga nos mais variados estudos publicados sobre o tema (Mock et al. 2007; fan et al. 2005; Mendonza et al. 1999; Alexander et al. 2009).

Pereira et al (2018), em um estudo de revisão analisou o uso de suplementos dietéticos para controle da fadiga, e dentre eles estava um estudo com o guaraná, descrito pelos autores com baixo risco de viés. Acredita-se que parte dos efeitos benéficos do Guaraná, deve-se a sua composição, rica em cafeína, permitindo que o mesmo apresente características estimulantes (Schimpl et al. 2013). Todavia, quando avaliamos a qualidade da evidência deste mesmo estudo através da metanálise, a mesma foi classificada como muito baixa.

Em um estudo com tumores sólidos, os pacientes em tratamento quimioterápico não se beneficiaram com o uso de 75mg de Guaraná, por seis semanas (Miranda et al. 2008), porém, resultados contrários foram encontrados em outro estudo com uma variedade de tumores (del Giglio et al. 2013). Entretanto, pelos diferentes tipos de tumores nos dois estudos e falhas metodológicas significativas, não foi possível afirmar sua eficácia e inclui-los para metanálise.

Em outra pesquisa conduzida em pacientes diagnosticados com câncer epidermoide de cabeça e pescoço, prestes a iniciar o tratamento de quimioterapia e radioterapia, não houve benefício com o uso do Guaraná, comparado ao grupo controle, em seis semanas de suplementação. Uma limitação desse estudo foi a inclusão de pessoas com estágio IV da doença. Todavia, trata-se de um estudo com risco de viés

incerto, devido à ausência de informações sobre cegamento, alocação, detalhes de perda de seguimento, como também obtenção incompleta de pesquisa identificada (Martins et al. 2016).

Para avaliar a presença de efeitos adversos e a toxicidade de um suplemento é necessário uso de escalas para esta finalidade. (Saad et al. 2002). Tais instrumentos devem ser utilizados para garantir a segurança do paciente, visto que toda substância química apresenta toxicidade, e cabe ao pesquisador, manipular com segurança sua pesquisa (Dux, Stalzer. 1988). No entanto, dois estudos não fizeram uso de nenhuma escala de toxicidade, mostrando que, apesar de importante, ainda é negligenciado, se tratando de um estudo de intervenção (Miranda et al. 2008; Miranda et al. 2009). Em cinco estudos, os efeitos adversos foram citados, no Grupo Guaraná e Grupo Placebo, onde os principais foram: Taquicardia, insônia, náusea e xerostomia (Del Giglio et al. 2013; De Oliveira Campos et al. 2011; Martins et al. 2016; Sette et al. 2017; Albarnaz, 2017) e são efeitos já descritos por outros autores (Oliveira et al., 2013).

A análise do risco de viés, é fundamental para avaliação da qualidade metodológica empregada no estudo por permitir uma análise clara e adequada, da importância clínica dos resultados obtidos. Não foi possível realizar a metanálise na maioria dos estudos desta revisão, pois apresentaram falhas metodológicas no processo de randomização, alocação, cegamento, o que comprometeu sua qualidade. Os três estudos, que entraram para a metanálise, foram realizados em pacientes com câncer de mama (Albarnaz, 2017; de Oliveira Campos et al. 2011, Sette et al. 2017), e apresentaram qualidade muito baixa, o que consiste na confiança duvidosa em apoio a uma determinada recomendação. Tratar os vieses de forma adequada, permite tomadas de decisão acertadas em saúde. Observamos que os ensaios clínicos disponíveis, ainda são falhos quanto ao detalhamento de metodologias utilizadas, o que dificulta a análise mais fidedigna dos seus resultados.

Todos os pacientes da metanálise tinham câncer de mama. A dosagem e frequência habitualmente empregada nestes estudos foi de 75-100mg ao dia, em intervalos de 6 a 12 semanas (de Oliveira Campos et al. 2011; Albarnaz, 2017; Sette et al. 2017). Não existe consenso sobre a dosagem adequada a ser usada para melhora da fadiga, sendo necessário estudos com alta qualidade metodológica possibilitando evidências consistentes. Dentre as limitações presentes nesta revisão menciona-se: os poucos estudos com Guaraná em fadiga, a elevada heterogeneidade encontrada nos

estudos incluídos na metanálise, a grande variedade de tumores e de tratamentos que foram observados nos estudos desta revisão.

Conclusão

Os resultados desta revisão, mostraram que o uso do Guaraná não apresentou resultados superiores ao placebo, sendo necessário a realização de mais estudos, com melhor qualidade metodológica. Dois estudos apresentaram baixo risco de viés, mas quando avaliados pela qualidade da evidência, a mesma foi muito baixa. Dessa forma, não é possível a partir destes resultados, afirmar que haja benefício para a fadiga com o uso do Guaraná em pacientes com câncer.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. WANG, X.S.; WOODRUFF, J.F. **Gynecologic Oncology Cancer-related and treatment-related fatigue.** *Gynecol Oncol [Internet]*. 2015;136(3):446–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.013>.
2. DE OLIVEIRA CAMPOS, M.P.; RIECHELMANN, R.; MARTINS, L.C.; HASSAN, B.J.; CASA, F.B.A.; DEL GIGLIO, A. **Guarana (Paullinia cupana) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy.** *J Altern Complement Med*. 2011;17(6):505–12.
3. CHALDER, T.; BERELOWITZ, G.; PAWLIKOWSKA, T.; WATTS, L.; WRIGHT, D.; WALLACE, E.P. **Development of a fatigue scale.** *1993;37(2):147–53.*
4. CLEELAND, C.S.; BENNETT, G.J.; DANTZER, R.; DOUGHERTY, P.M.; DUNN, A.J.; MEYERS, C.A.; *et al.* **Os sintomas do câncer e do tratamento do câncer são devidos a um mecanismo biológico compartilhado?** *Câncer*, 97 (11) (2003), pp. 2919 - 2925.
5. MARRS, J.A.; MADDEN, J.; NEWTON, S. (2006). *Why Am I So Tired All the Time? Understanding Cancer-Related Fatigue.* *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 10(5), 659–661. doi:10.1188/06.cjon.659-661
6. WANG, X.S. **Fisiopatologia da fadiga relacionada ao câncer.** *Clin Oncol Nurs J*, 12 (5 Suppl) (2008), pp. 11 – 20.
7. PEREIRA, P.T.V.T.; REIS, A.D.; DINIZ, R.R.; *et al.* **Suplementos alimentares e fadiga em pacientes com câncer de mama: uma revisão sistemática.** *Breast Cancer Res Treat* 171, 515-526 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4857-0>
8. MUSTIAN, K.M.; SPROD, L.K.; JANELSINS, M.; PEPPONE, L.J.; MOHILE, S. **Recomendações de exercícios para fadiga relacionada ao câncer, comprometimento cognitivo, problemas de sono, depressão, dor, ansiedade e disfunção física: uma revisão.** *Oncol Hematol Rev*, 8 (2) (2012), pp. 81 - 88
9. VELTHUIS, M.J.; AGASI-IDENBURG, S.C.; AUFDEM KAMPE, G.; WITTINK, H.M. **O efeito do exercício físico na fadiga relacionada ao câncer durante o tratamento do câncer: uma metanálise de ensaios clínicos randomizados.** *Clin Oncol*, 22 (3) (2010), pp. 208 – 221
10. SETTE, C.V.M.; *et al.*, **Purified Dry Paullinia cupana (PC-18) Extract for Chemotherapy-Induced Fatigue: Results of Two Double-Blind Randomized Clinical Trials.** *J Diet Suppl*. 2018 Sep 3;15(5):673-683. doi: 10.1080/19390211.2017.1384781. Epub 2017 Nov 30 (accessed April 4, 2019).
11. MARTINS, S.P.S.; FERREIRA, C.L.; DEL GIGLIO, A. (2017) **Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de um extrato de guaraná seco em pacientes com tumores de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia: efeitos sobre fadiga e qualidade de vida, revista de suplementos alimentares.** 14: 1, 32-41, DOI: [10.1080/19390211.2016.1193081](https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1193081)
12. del giglio, Adriana & Cubero, Daniel & Lerner, Tatiana & Guariento, Ricardo & Azevedo, Renata & Paiva, Henrique & Goldman, Cecilia & Carelli, Bruno & Cruz, Felipe & Schindler, Fernanda & Pianowski, Luiz & Matos, Leandro & Giglio, Auro. (2013). Purified Dry Extract of Paullinia cupana (Guaraná) (PC-18) for Chemotherapy-Related Fatigue in Patients with Solid Tumors: An Early

- Discontinuation Study. *Journal of dietary supplements*. 10. 325-34. 10.3109/19390211.2013.830676.
13. National Plant Germplasm System, Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture (USDA). Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy); **National Germplasm Resources Laboratory: Beltsville, MD, 2019**; Disponível em: <<https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxonomydetail.aspx?id=27031>> (accessed April 4, 2019).
 14. SEBRAE. **O cultivo e o mercado de Guaraná. 2010**. Disponível em: <https://www.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/artigos/o-cultivo-e-o-mercado-do-guarana,969a9e665b182410VgnVCM100000b272010aRCRD>. Acesso em 25/03/2020
 15. SCHIMPL, F.C.; KIYOTA, E.; MAYER, J.L.S.; GONÇALVES, J.F.C.; et al. (2014). **Molecular and biochemical characterization of caffeine synthase and purine alkaloid concentration in guarana fruit**. *Phytochemistry* 105: 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.04.018>
 16. SCHIMPL, F.; SILVA, J.; GONÇALVES, J.F.; MAZZAFERA, P. (2013). **Guarana: Revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon**. *Journal of ethnopharmacology*. 150. 10.1016/j.jep.2013.08.023.
 17. HAMERSKI, L.; SOMNER, G.V.; TAMAIO, N. *Paullinia cupana* Kunth (Sapindaceae): A review of its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology, *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 7, n.30, p. 2221-2229, Ago, 2013
 18. Kennedy, D. O., Haskell, C. F., Robertson, B., Reay, J., Brewster-Maund, C., Luedemann, J., . . . Scholey, A. B. (2008). **Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (Paullinia cupana)**. *Appetite*, 50(2-3), 506-513. doi:10.1016/j.appet.2007.10.007
 19. MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G. (2010) **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement**. *Int J Surg* 8: 336-41. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007
 20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: 14898.
 21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336: 924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347
 22. MIRANDA, V.C.; TRUFELLI, D.C.; FÊDE, Â.B.; et al. **Guarana (Paullinia cupana) for chemotherapy-related fatigue**. *Einstein*. 2008;6(2):195-9
 23. MIRANDA, et al. 2009. **Eficácia do guaraná (Paullinia cupana) na fadiga e depressão pós-irradiação: resultados de um estudo piloto randomizado, duplo-cego**. *J Altern Complement Med*. Abr. 2009; 15 (4): 431-3. doi: 10.1089/acm.2008.0324.
 24. ALBARNAZ, M. D. **Efetividade do guaraná (paullinia cupana) para manejo da fadiga em mulheres com câncer de mama em quimioterapia : um ensaio clínico , duplo cego , randomizado**. Dissertação, Goiânia: Universidade Federal do Goiás, 2007.
 25. PASSIK, S.D.; KIRSH, K.L.; DONAGHY, K.; HOLTSCLOW, E.; THEOBALD, D.; CELLA, D.; et al. **Barreiras relacionadas ao paciente para**

- comunicação à fadiga: Validação inicial do questionário sobre barreiras de gerenciamento de fadiga.** *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 481-93.
26. LIPSETT, A.; BARRETT, S.; HARUNA, F.; MUSTIAN, K.; DONOVAN, A.O. **The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis.** *The Breast*. 2017;32:144–55.
 27. National Comprehensive Cancer Network - NCCN. **Cancer-Related Fatigue.** 2018; Version 2.2018 – February 20, 2018
 28. Mock V, Atkinson A, Barsevick AM, Berger AM, Cimprich B, Eisenberger MA *et al.* Cancer-related fatigue. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(10):1054-78. Review
 29. Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K *et al.* Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8025-32.
 30. 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.
 31. Alexander S, Minton O, Stone PC. Evaluation of screening instruments for cancer-related fatigue syndrome in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1197-201.
 32. SAAD, E.D.; HOFF, P.M.; CARNELÓS, R.P.; KATZ, A.; NOVIS, Y.A.S.; PIETROCOLA, M.; *et al.* **CrITÉrios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos.** *Common toxicity criteria of the National Cancer Institute.* 2002;48(1):63–96.
 33. Dux, J. P., Stalzer, R. F., 1998. *Managing safety in the chemical Laboratory.* Van Nostrand Reinhold, New York
 34. Oliveira SS, Del Giglio AB, Lerner TG, Zanellato RM, Tiemi L, Reifur L, Santi PX, Del Giglio A. Paullinia cupana para controle de ondas de calor em pacientes com câncer de mama: um estudo piloto. *Einstein (São Paulo).* 2013 Dez; 11 (4): 435-8. doi: 10.1590 / s1679-45082013000400005. PMID: 24488380; PMCID: PMC4880378.

Conclusão

Para que se tenha uma recomendação da aplicabilidade do Guaraná, para melhora da fadiga, faz-se necessário a realização de mais estudos com maior qualidade metodológica. Foram poucos os estudos que apresentaram baixo risco de viés, e dessa forma, não se pode afirmar que o uso deste suplemento traga melhorias para a fadiga em pacientes oncológicos.

REFERENCIAS

- 1 ALBARNAZ, M. D. **Efetividade do guaraná (paullinia cupana) para manejo da fadiga em mulheres com câncer de mama em quimioterapia : um ensaio clínico , duplo cego , randomizado.** Dissertação, Goiânia: Universidade Federal do Goiás, 2007.
- 2 Alexander S, Minton O, Stone PC. Evaluation of screening instruments for cancer-related fatigue syndrome in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1197-201.
- 3 ALMEIDA, J. **Memória dos brasileiros: saberes e fazeres: o guaraná de Maués.** São Paulo: Museu da Pessoa, 2007.
- 4 ANIPAL R.P.S.; SINGH, H; SINGH, B. **Assessment of cancer-related fatigue among cancer patients receiving various therapies: a cross-sectional observational study.** *Indian J Palliat Care.* 2017;23(2):207-211. doi: http://dx.doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_135_16
- 5 ASHIHARA, H.; CROZIER, A. **Caffeine : a well known but little mentioned compound in plant science.** 2001;6(9):407–13.
- 6 ASHIHARA, H.; CROZIER, A. **Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science.** *Trends. Plant. Sci.* v.6 n.9 (2001) p. 407-413. Apud
- 7 BALBACH, A. **A flora nacional na medicina doméstica.** São Paulo: Edel, 1974.
- 8 BANIPAL RP, Singh H, Singh B. Avaliação da fadiga relacionada ao câncer entre pacientes com câncer que recebem várias terapias: Um estudo observacional transversal. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. *Indian J Palliat Care* [serial online] 2017; 23:207-11.
- 9 BASILE, A.; FERRARA, L.; PEZZO, M. D.; MELE, G.; et al. **Antibacterial and antioxidant activities of ethanol extract from Paullinia cupana Mart.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 102, n. 1, p. 32-36, 2005.
- 10 BERTIN, R. L.; GONZAGA, L. V.; BORGES, G. da S. C.; AZEVEDO, M. S.; MALTEZ, H. F.; HELLER, M.; MICKE, G. A.; TAVARES, L. B. B.; FETT, R. **Nutrient composition and, identification/quantification of major phenolic compounds in Sarcocornia ambigua (Amaranthaceae) using HPLC-ESI-MS/MS.** *Food Research 79 International*, v. 55, p. 404–411, 2014.
- 11 BONADIMAN, B.D.S.R.; CADONÁ, F.C.; ASSMANN, C.E.; Weis, G.C.C.; ALVES, A.O.; DUARTE, M.F.; et al. (2017). **Guarana (Paullinia cupana): Cytoprotective effects on age-related eye dysfunction.** *Journal of Functional Foods*, 36, 375–386. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.07.027>
- 12 CADONÁ, F.C.; MACHADO, A.K.; AZZOLIN, V.F.; BARBISAN, F.; DORNELLES, E.B.; GLANZNER, W.; et al. (2016). **Guaraná a caffeine-rich food increases oxaliplatin sensitivity of colorectal HT-29 cells by apoptosis pathway modulation.** *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(8), 1055–1065.
- 13 CARVALHO, A.P.V.; SILVA, V; GRANDE, A.J. (2013). **Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane.** *Diagn Tratamento.* 18. 38-44.
- 14 CHALDER, T.; BERELOWITZ, G.; PAWLIKOWSKA, T.; WATTS, L.; WRIGHT, D.; WALLACE, E.P. **Development of a fatigue scale.** 1993;37(2):147–53.

- 15 Companhia Nacional de Abastecimento – CONAB; 2019. [Acesso em março 2020]. **Análise mensal Guaraná – Outubro 2019**. Disponível em: <https://www.conab.gov.br/info-agro/analises-do-mercado-agropecuário-e-extrativista/analises-do-mercado/historico-mensal-de-guarana/item>. Acesso em: Março, 2020.
- 16 CORREA, M.P.F.; ESCOBAR, J.R.; FONSECA, C.E.L. **Propagação vegetativa do guaranazeiro (*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Duke) alguns resultados de pesquisa**. In: Simpósio Brasileiro do Guaraná, 1., 1983, Manaus. **Anais Manaus: Embrapa-UEPAE**, 1984. p. 204-219.
- 17 CLEELAND, C.S.; BENNETT, G.J.; DANTZER, R.; DOUGHERTY, P.M.; DUNN, A.J.; MEYERS, C.A.; *et al.* **Os sintomas do câncer e do tratamento do câncer são devidos a um mecanismo biológico compartilhado?** *Câncer*, 97 (11) (2003), pp. 2919 - 2925.
- 18 DALONSO, N.; PETKOWICZ, C.L. 2012. **Guarana powder polysaccharides: Characterization and evaluation of the antioxidant activity of a pectic fraction**. *Food Chem* 134: 1804-1812.
- 19 DE OLIVEIRA CAMPOS, M.P.; RIECHELMANN, R.; MARTINS, L.C.; HASSAN, B.J.; CASA, F.B.A.; DEL GIGLIO, A. **Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy**. *J Altern Complement Med*. 2011;17(6):505–12.
- 20 del giglio, Adriana & Cubero, Daniel & Lerner, Tatiana & Guariento, Ricardo & Azevedo, Renata & Paiva, Henrique & Goldman, Cecilia & Carelli, Bruno & Cruz, Felipe & Schindler, Fernanda & Pianowski, Luiz & Matos, Leandro & Giglio, Auro. (2013). Purified Dry Extract of *Paullinia cupana* (Guaraná) (PC-18) for Chemotherapy-Related Fatigue in Patients with Solid Tumors: An Early Discontinuation Study. *Journal of dietary supplements*. 10. 325-34. 10.3109/19390211.2013.830676.
- 21 DUCKE, A. **Diversidades dos guaranás**. *Rodriguésia*, Rio de Janeiro, v. 3, n.1 O, p.155-156, 1937.
- 22 Dux, J. P., Stalzer, R. F., 1998. *Managing safety in the chemical Laboratory*. Van Nostrand Reinhold, New York.
- 23 Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K *et al.* Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8025-32.
- 24 FUKUMASU, H.; *et al.* ***Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, guaraná, reduz a proliferação celular e aumenta a apoptose das metástases pulmonares de melanoma B16 / F10 em camundongos**. *Braz J Med Biol Res*, Ribeirão Preto, v. 41, n. 4, p. 305-310, abril de 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2008000400008&lng=en&nrm=iso>. acesso em 09 de março de 2020. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2008000400008> .
- 25 GEORGE, S.E.; RAMALAKSHMI, K.; MOHAN RAO, L.J. **A perception on health benefits of coffee**. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2008; 48(5): 464-86.
- 26 HEARD, C.M.; JOHNSON, S.; MOSS, G.; THOMAS, C.P. 2006. *in vitro* transdermal delivery of caffeine, theobromine, theophylline and catechin from extract of guarana, *Paullinia cupana*. *Int J Pharmac* 317: 26-31.

- 27 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.
- 28 ISHIKAWA, N.M.; DERCHAIN, S.F.M.; THULER, L.C.S. **Fadiga em pacientes com câncer de mama em tratamento adjuvante.** Revista Brasileira de Cancerologia. 2005; 51(4): 313-18.
- 29 Kennedy, D. O., Haskell, C. F., Robertson, B., Reay, J., Brewster-Maund, C., Luedemann, J., . . . Scholey, A. B. (2008). **Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (Paullinia cupana).** *Appetite*, 50(2-3), 506-513. doi:10.1016/j.appet.2007.10.007
- 30 KUHNT, S. **Cancer Related Fatigue in Reahabilitation Care.** Rehabilitation (Stuttg). April, 2017
- 31 KUSKOSKI, E.M.; et al., **Propiedades químicas y farmacológicas del fruto Guaraná (Paullinia cupana).** *Vitae*, v. 12, p. 45-52, 2005.
- 32 LAGARES, E.B; SANTOS, K. de F; MENDES, R. C.; MOREIRA, F. A.; REZENDE, L. **Excesso de Peso em Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Hormonioterapia com Tamoxifeno.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 59, n. 2, p. 201-10, 2013.
- 33 LIDILHONE, H.; GENISE, V.; NEUSA, T. (2013). **Paullinia cupana Kunth (Sapindaceae): A review of its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology.** *Journal of Medicinal Plants Research*. 7. 2221-2229. 10.5897/JMPR2013.5067.
- 34 LIPSETT, A.; BARRETT, S.; HARUNA, F.; MUSTIAN, K.; DONOVAN, A.O. **The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis.** *The Breast*. 2017;32:144–55.
- 35 MACHADO, K.N.; et al. **A rapid simultaneous determination of methylxanthines and proanthocyanidins in Brazilian guaraná (Paullinia cupana Kunth.).** *Food Chemistry*, p.180–188, 2018.
- 36 Machado, O. **“Contribuição ao estudo das plantas medicinais do brasil — O Guaraná.”** *Rodriguésia*, vol. 10, no. 20, 1946, pp. 89–110. *JSTOR*, www.jstor.org/stable/23491527. Accessed 25 Mar. 2020.
- 37 MANSANO-SCHLOSSER, T.C.; CEOLIM, M.F. **Qualidade de vida de pacientes com câncer sem período de quimioterapia.** *Texto contexto - enferm.* [Internet]. Setembro de 2012 [citado 2020 mar 25]; 21 (3): 600-607.
- 38 MARQUES, L.; MEDEIROS, L.; et al . **Paullinia cupana: a multipurpose plant - a review.** *Rev. bras. farmacogn.*, Curitiba , v. 29, n. 1, p. 77-110, fev. 2019 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2019000100077&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 09 mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.08.007>.
- 39 MARRS, J.A.; MADDEN, J.; NEWTON, S. (2006). **Why Am I So Tired All the Time? Understanding Cancer-Related Fatigue.** *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 10(5), 659–661. doi:10.1188/06.cjon.659-661
- 40 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.

- 41 MIRANDA, et al. 2009. **Eficácia do guaraná (Paullinia cupana) na fadiga e depressão pós-irradiação: resultados de um estudo piloto randomizado, duplo-cego.** *J Altern Complement Med.* Abr. 2009; 15 (4): 431-3. doi: 10.1089 / acm.2008.0324.
- 42 MIRANDA, V.C.; TRUFELLI, D.C.; FÊDE, Â.B.; et al. **Guarana (Paullinia cupana) for chemotherapy-related fatigue.** *Einstein.* 2008;6(2):195-9
- 43 MARTINS, S.P.S.; FERREIRA, C.L.; E DEL GIGLIO, A. (2017) **Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de um extrato de guaraná seco em pacientes com tumores de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia: efeitos sobre fadiga e qualidade de vida, revista de suplementos alimentares.** 14: 1, 32-41, DOI: [10.1080 / 19390211.2016.1193081](https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1193081)
- 44 Mock V, Atkinson A, Barsevick AM, Berger AM, Cimprich B, Eisenberger MA *et al.* Cancer-related fatigue. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(10):1054-78. Review.
- 45 MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G. (2010) **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *Int J Surg* 8: 336-41. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.02.007
- 46 MORAES, M.L.L.; MICKE, G.A.; FUJIYA, N.M.; TAVARES, M.F.M. **Separação e análise de metilxantinas em extratos de guaraná e erva mate por eletroforese capilar.** *Analytica.* 2003 ; 5 44-50.
- 47 MUSTIAN, K.M.; SPROD, L.K.; JANELSINS, M.; PEPPONE, L.J.; MOHILE, S. **Recomendações de exercícios para fadiga relacionada ao câncer, comprometimento cognitivo, problemas de sono, depressão, dor, ansiedade e disfunção física: uma revisão.** *Oncol Hematol Rev* , 8 (2) (2012) , pp. 81 - 88
- 48 National Comprehensive Cancer Network - NCCN. **Cancer-Related Fatigue.** 2018; Version 2.2018 – February 20, 2018
- 49 National Plant Germplasm System, Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture (USDA). Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy); **National Germplasm Resources Laboratory: Beltsville, MD, 2019;** Disponível em: <<https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxonomydetail.aspx?id=27031>> (accessed April 4, 2019).
- 50 OGAWA, N.; UEKI, H. **Clinical importance of caffeine dependence and abuse.** 2007;263–8.
- 51 Oliveira SS, Del Giglio AB, Lerner TG, Zanellato RM, Tiemi L, Reifur L, Santi PX, Del Giglio A. **Paullinia cupana para controle de ondas de calor em pacientes com câncer de mama: um estudo piloto.** *Einstein (São Paulo).* 2013 Dez; 11 (4): 435-8. doi: 10.1590 / s1679-45082013000400005. PMID: 24488380; PMCID: PMC4880378.
- 52 PASSIK, S.D.; KIRSH, K.L.; DONAGHY, K.; HOLTSCLOW, E.; THEOBALD, D.; CELLA, D.; *et al.* **Barreiras relacionadas ao paciente para comunicação à fadiga: Validação inicial do questionário sobre barreiras de gerenciamento de fadiga.** *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 481-93.
- 53 PEGORARE, A.B.G.S. **Avaliação dos níveis de dor e fadiga em pacientes com câncer de mama.** *Revista Eletrônica Estácio Saúde*, v.3, n.2, 2014.
- 54 PEREIRA, P.T.V.T.; REIS, A.D.; DINIZ, R.R.; *et al.* **Suplementos alimentares e fadiga em pacientes com câncer de mama: uma revisão sistemática.** *Breast Cancer Res Treat* 171, 515-526 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4857-0>

- 55 PUGLISI, F.; FONTANELLA, C.; NUMICO G; SINID, V; EVANGELISTAE, L; MONETTIF, F; GORIG, S; MASTRO, L. D. **Follow-up of patients with early breast cancer: is it time to rewrite the story?** Crit Rev Oncol Hematol, v.91, n.2, p. 130-41, aug. 2014.
- 56 SAAD, E.D.; HOFF, P.M.; CARNELÓS, R.P.; KATZ, A.; NOVIS, Y.A.S.; PIETROCOLA, M.; et al. **Cr terios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de C ncer dos Estados Unidos.** Common toxicity criteria of the National Cancer Institute. 2002;48(1):63–96.
- 57 SALCI, M.A.; MARCON, S.S. **A conviv ncia com o fantasma do c ncer.** Rev Ga cha Enferm. 2012;31(1):18-25
- 58 SCHIMPL, F.C.; KIYOTA, E.; MAYER, J.L.S.; GONÇALVES, J.F.C.; et al. (2014). **Molecular and biochemical characterization of caffeine synthase and purine alkaloid concentration in guarana fruit.** Phytochemistry 105: 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.04.018>
- 59 SCHIMPL, F.; SILVA, J.; GONÇALVES, J.F.; MAZZAFERA, P. (2013). **Guarana: Revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon.** Journal of ethnopharmacology. 150. 10.1016/j.jep.2013.08.023.
- 60 SEBRAE. **O cultivo e o mercado de Guaraná.** 2010. Disponível em: <https://www.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/artigos/o-cultivo-e-o-mercado-do-guarana,969a9e665b182410VgnVCM100000b272010aRCRD>. Acesso em 25/03/2020
- 61 SETTE, C.V.M.; et al., **Purified Dry Paullinia cupana (PC-18) Extract for Chemotherapy-Induced Fatigue: Results of Two Double-Blind Randomized Clinical Trials.** J Diet Suppl. 2018 Sep 3;15(5):673-683. doi: 10.1080/19390211.2017.1384781. Epub 2017 Nov 30 (accessed April 4, 2019).
- 62 SILVA, C. B.; ALBUQUERQUE, V.; LEITE, J. **Qualidade de vida em pacientes portadoras de neoplasia mamária submetidas a tratamentos quimioterápicos.** Revista brasileira de cancerologia, Rio de Janeiro, v. 56, n. 2, p. 227-236, 2010.
- 63 SOUSA, S.A.; ALVES, S.F.; DE PAULA, J.A.M.; FIUZA, T.S.; PAULA, J.R.; BARA, M.T.F. **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.
- 64 SOUZA, M.G.G.; SANTOS, F.H.E. **O olhar que olha o outro... um estudo com familiares de pessoas em quimioterapia antineoplásica.** Rev Bras Cancerol. 2008;54(1):31-41.
- 65 TIAN, L.; et. al. **Prevalence and Associated Factors of Cancer- Related Fatigue Among Cancer Patients in Eastern China.** The Oncologist. v. 21, p. 1-6. 2016
- 66 TFOUNI, S.A.V.; et al. **Contribui o do guaraná em p  (Paullinia cupana) como fonte de cafeína na dieta.** Rev. Nutr. v. 20, n.1,(2007) p. 63-68.
- 67 TRICAUD, S.; PINTON, F.; PEREIRA, H.S. **Saberes e práticas locais dos produtores de guaraná (Paullinia cupana Kunth var. sorbilis) do médio Amazonas: duas organiza es locais frente   inova o.** Bol. Mus. Para. Emílio Goeldi. Ciênc. hum., Belém , v. 11, n. 1, p. 33-53, Apr. 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-81222016000100033&lng=en&nrm=iso>. access on 09 Mar. 2020. <https://doi.org/10.1590/1981.81222016000100004>.
- 68 TrottiA,ColevasAD,SetserA,RuschV,JaquesD,BudachV,LangerC,MurphyB,Cu mberlin

- R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13:176–181.
- 69 VELTHUIS, M.J.; AGASI-IDENBURG, S.C.; AUFDEM KAMPE, G.; WITTINK, H.M. **O efeito do exercício físico na fadiga relacionada ao câncer durante o tratamento do câncer: uma metanálise de ensaios clínicos randomizados.** *Clin Oncol*, 22 (3) (2010), pp. 208 – 221
- 70 WANG, X.S. **Fisiopatologia da fadiga relacionada ao câncer.** *Clin Oncol Nurs J*, 12 (5 Suppl) (2008), pp. 11 – 20.
- 71 YAMAGUTI-SASAKI, E.; ITO, L.A.; CRISTINA, V.; CANTELI, D.; MARAT.; USHIROBIRA, A.; et al. **Antioxidant Capacity and In Vitro Prevention of Dental Plaque Formation by Extracts and Condensed Tannins of Paullinia cupana.** 2007;08:1950–63.

Anexos

ANEXO A – Página do Site PROSPERO de Registro Internacional de Revisões Sistemáticas



**National Institute
for Health Research**

PROSPERO
Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas

Início | Sobre o PROSPERO | Como registrar
Pesquisa | Meu PROSPERO | Sair: **Daise Araujo**

Registre seu comentário agora

Edite seus detalhes

Você possui 1 registros

Meus outros registros

Esses são registros que foram publicados ou rejeitados e atualmente não estão sendo trabalhados.

EU IRIA	Título	Status	Última edição
CRD42018102070	Uso do guaraná (Paullinia cupana) como complemento alimentar para fadiga em pacientes com câncer: uma revisão sistemática	Registrado	23/07/2018 