



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE COCO
BABAÇU NA FADIGA DE MULHERES COM NEOPLASIA
MAMÁRIA**

Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira

**São Luís
2018**

PAULA TÂMARA VIEIRA TEIXEIRA PEREIRA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE COCO
BABAÇU NA FADIGA DE MULHERES COM NEOPLASIA
MAMÁRIA**

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
2018

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

Pereira, Paula Tâmara Vieira Teixeira.

Efeitos da suplementação de óleo de coco babaçu na fadiga de mulheres com neoplasia mamária / Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira. - 2018.

111 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 Luís, 2018.

1. Citocinas. 2. Fadiga. 3. Gorduras. 4. Neoplasia da Mama. 5. Qualidade de Vida. I. Garcia, João Batista Santos. II. Guerra, Rosane Nassar Meireles. III. Título.

PAULA TÂMARA VIEIRA TEIXEIRA PEREIRA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE COCO
BABAÇU NA FADIGA DE MULHERES COM NEOPLASIA
MAMÁRIA**

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: ___/___/___

Prof. Dr. João Batista Santos Garcia
(Orientador) Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Rosane Nassar Meireles Guerra
(Co-orientadora) Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Érica Brandão de Moraes Vieira
(Examinadora) Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Rosângela Maria Lopes de Sousa
(Examinadora) Universidade Ceuma

Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento
(Examinadora) Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Helma Jane Ferreira Veloso
(Suplente) Universidade Federal do Maranhão

Dedico este trabalho a todos os pacientes
que estão travando uma batalha contra o
câncer!

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor Deus, por renovar minhas forças a cada manhã e por seu infinito amor. Ao meu amado esposo Ricardo, obrigada pela parceria de vida. Ao meu filho Thomás, tudo sempre foi por ti meu amor! Aos meus pais, Paulo e Ilva, e meus irmãos Maycon, Rafael e Rodrigo, vocês são a base de tudo e os maiores incentivadores que tenho!

As pacientes (“minhas florzinhas”) do projeto babaçu. Muito obrigada, pela colaboração e imenso carinho. Apesar de viverem uma grande batalha, vocês me ensinaram que nunca devemos desistir por maiores que sejam as dificuldades. As que se foram sempre serão lembradas com imenso carinho!

Ao meu orientador, Prof. João Batista do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto. Muito obrigada professor pela oportunidade de fazer o mestrado acadêmico. Pela confiança, grandeza enquanto pesquisador e ser humano, que não mediu esforços, inclusive recursos próprios, para viabilizar a execução do projeto. E por ter me direcionado a minha co-orientadora, a profa. Rosane Guerra, no qual tenho grande admiração como mulher, pesquisadora e gestora e que me “adotou” desde o primeiro dia que me conheceu. Obrigada ao Laboratório de Imunofisiologia (LIF) pelo acolhimento, em especial a Profa. Mayara Cristina que desde o princípio sempre foi muito gentil, me orientando no laboratório e a Profa. Mônica Aragão pela amizade e por todo auxílio ao longo dos experimentos realizados no LIF.

Ao hospital do Câncer Aldenora Bello e a todos os profissionais que contribuíram e viabilizaram a execução da pesquisa no hospital: Cris e ao serviço de psicologia (humanização), Clécio (radioterapia), Fernando (quimioterapia), Erijan (arquivo) e as todas as técnicas do ambulatório, em especial a Jéssica e a Poliane.

A minha equipe do Projeto Babaçu, Surama, Larissa, Daíse, Ariadna e a todos que contribuíram em algum momento para execução desta pesquisa. Obrigada pelo suporte, empenho nas coletas e grande amizade! E aos amigos Alexsandro Ferreira, Andréa Dias e Renata Rodrigues vocês foram fundamentais para o direcionamento nessa jornada chamada mestrado.

Agradeço a todos os meus companheiros do Núcleo de Pesquisa em Adaptações Neuroimunoendócrinas ao Exercício (NANO). Sem dúvida a maturidade técnico-científica que adquiri participando das atividades do grupo de pesquisa contribuíram e muito para o desenvolvimento do meu projeto e andamento do mestrado.

Aos grandes professores que me inspiraram e despertaram em mim o sonho em fazer o mestrado. Ao prof. Guilherme Borges, obrigada professor pela oportunidade inicial que me deste, me aceitando como orientanda e por todo incentivo. Ao professor Richard Leite, muito obrigada pela “adoção” e acolhimento no NANO, que mesmo não tendo obrigação acadêmica de orientação comigo, sempre me ajudou em tudo que estava ao seu alcance. Obrigada por todo incentivo, conselhos, puxões de orelha e por sua amizade.

Obrigada ao Professor Christian Cabido, um anjo que cruzou meu caminho, sempre muito solícito em ajudar. E ao grande líder Prof. Mário Filho, um exemplo de gestor, profissional e pessoa. Muito obrigada pelo incentivo!

Aos professores do PPGSAD por toda a contribuição acadêmica que os mesmos proporcionaram a mim e aos colegas da turma 13.

Por fim, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) obrigada pela bolsa e pelo financiamento da pesquisa.

“Tudo quanto te vier à mão para fazer,
faze-o conforme as tuas forças, porque
na sepultura, para onde tu vais, não há
obra, nem projeto, nem conhecimento,
nem sabedoria alguma.”

Eclesiastes 9:10

RESUMO

Introdução: A fadiga é o sintoma mais relatado por pacientes com câncer podendo estar presente antes da terapia antineoplásica, contudo geralmente aumenta durante o tratamento. A prevalência deste sintoma é estimada em 25% a 99% dos pacientes, sendo incapacitante principalmente nos casos onde há ocorrência de metástase. **Objetivo:**

Avaliar o efeito da suplementação de óleo de coco babaçu na fadiga, qualidade de vida, depressão, marcadores inflamatórios e imunológicos de pacientes com câncer de mama.

Métodos: Ensaio clínico randomizado com 44 pacientes com câncer de mama em tratamento antineoplásico. As pacientes foram divididas em três grupos: grupo babaçu (GB), grupo óleo de coco (GOC) e grupo controle (GC). O GB recebeu suplementação de óleo de babaçu, o GOC recebeu suplementação de óleo de coco e o GC que não recebeu suplementação. As variáveis analisadas foram fadiga pela Escala de Fadiga de Piper-Revisada, qualidade de vida pelo EORTH QLQ-30, depressão pelo Inventário de Depressão de Beck, TNF- α , IL-6 e IgA salivar por ELISA. **Resultados:** Houve redução no escore de Fadiga no GB, no escore total, na dimensão comportamental e afetiva em relação ao GC após 12 semanas. A qualidade de vida melhorou na escala funcional no GB. Não houve mudança na depressão em nenhum dos grupos avaliados. Houve aumento de TNF- α no GOC e no GC não sendo observado no GB, porém houve diminuição da IL-6 no GB. A IgA aumentou no GB e no GOC, e diminuiu no GC.

Conclusões: A suplementação de óleo de babaçu foi eficaz para a redução da fadiga total e nas dimensões comportamental e afetiva, na melhora da qualidade de vida na escala funcional e redução dos níveis de IL-6 e aumento da IgA após 12 semanas de intervenção.

Palavras-chave: Fadiga. Qualidade de Vida. Neoplasia da Mama. Citocinas. Gorduras.

ABSTRACT

Introduction: Fatigue is the most commonly reported symptom of cancer patients that may be present prior to antineoplastic therapy, however please increase during treatment. The prevalence of this symptom is estimated in 25% to 99% of the patients, being incapacitating mainly in cases where there is metastasis. **Objective:** Evaluate the effect of babassu coconut oil supplementation on fatigue, quality of life, depression, inflammatory markers and immunological markers in breast cancer patients. **Methods:** Randomized clinical trial with 44 patients with breast cancer undergoing antineoplastic treatment. The patients were divided into three groups: group babaçu (GB), coconut oil group (COG) and control group (CG). The GB recommendation of babassu oil, the COG ordering of coconut oil and the GC that is not a requested supplementation. The variables analyzed were fatigue by Piper-Fatigue Scale, quality of life by EORTH QLQ-30, depression by Beck Depression Inventory, TNF- α , IL-6 and salivary IgA. **Results:** There was a reduction on fatigue score in GB, on both total score and behavioral and affective dimension in relation to COG and CG. Quality of life had improved on the functional scale in GB. There was no significant change in depression in either group evaluated. There was a increase of TNF- α in COG and CG, not observed in GB, but there was a decrease in IL-6 in GB. IgA increased in GB and COG and decreased in GC. **Conclusions:** Babassu oil supplementation was effective in reducing total, behavioral and affective fatigue, improving behavioral quality of life and reducing IL-6 levels and increasing IgA levels after 12 weeks of intervention.

Keywords: Fatigue. Quality of Life. Breast Neoplasms. Cytokines. Fats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Palmeira de babaçu.....	18
Figura 2. Corte Transversal do fruto babaçu.....	18
Figura 3. Ácido Láurico.....	19
Figura 4. Metabolismo hepático do ácido láurico.....	20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AL	Ácido Láurico
ALC	Acetil L-Carnitina
ATP	Adenosina Trifosfato
CCTINC	Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos
CIMQCB	Cooperativa Interestadual das Mulheres Quebradeiras de Coco Babaçu
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
COMT	Catecol-O-Metiltransferase
EFP-R	Escala de Fadiga de Piper
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção ELISA
EORTH QLQ	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>
FACT-B	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast</i>
FACT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
FACT-NTX	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane</i>
FRC	Fadiga Relacionada ao Câncer
GALC	Grupo Acetil L-Carnitina
GB	Grupo Babaçu;
GCAS	Grupo Controle de Atenção à Saúde
GC	Grupo Controle
GDRF	Grupo Dieta de Redução de Fadiga
GI	Grupo Intervenção
GOC	Grupo Óleo de Coco
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IgA	Imunoglobulina A
IL-6	Interleucina-6
LASA-Fatigue	<i>Linear Analog Scale Assessment – Fatigue</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
NCCN:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

ONS	<i>Oncology Nursing Society</i>
PICO	<i>Patient Intervention Control Outcome RevMan: Review Manager</i>
POMS-F	<i>Profile of Mood States-Fatigue</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QV	Qualidade de Vida
Q1	Primeiro Quartil
Q3	Terceiro Quartil
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
T0	Tempo basal
T1	Depois de 12 semanas de Intervenção

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Geral.....	16
2.2 Específicos.....	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 Babaçu.....	17
4 PRIMEIRO ARTIGO.....	22
5 SEGUNDO ARTIGO.....	52
6 REFERÊNCIA.....	83
7 ANEXOS.....	90
7.1 Anexo 1- Escala de Fadiga de Piper Revisada.....	90
7.2 Anexo 2 - Autorização para Utilização do Questionário EORTH QLQ-30.....	93
7.3 Anexo 3 - Questionário EORTH QLQ-30.....	94
7.4 Anexo 4 - Inventário de Depressão de Beck (<i>Long Form</i>).....	96
7.5 Anexo 5 - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMA...98	
7.6 Anexo 6 - Página do Site do Registro Brasileiro de Ensaio Clínico.....	102
7.7 Anexo 7 - Página do Registro Internacional de Revisões Sistemáticas.....	103
7.8 Página do Periódico com a Submissão do Primeiro Artigo.....	104
7.9 Página do Periódico com a Submissão do Segundo Artigo.....	105
8. APÊNDICES.....	106
8.1 Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE).....	106
8.2 Apêndice 2 - Ficha de Anamnese.....	107
8.3 Apêndice 3 – Registro de Ingestão de Suplementação e Efeitos Adversos.....	111

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública global e as transições demográficas e epidemiológicas apontam estimativas cada vez maiores no número de casos. Até 2025 são esperados mais de 20 milhões de novos casos, principalmente em países de baixa e média renda (FERLAY et al., 2015). Os dados do Instituto Nacional de Câncer apontam a neoplasia de mama como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro que acomete as mulheres (INCA, 2017).

O diagnóstico da doença determina repercussões fisiológicas negativas e o seu tratamento pode levar a morbidade física, psicológica, e conseqüentemente mudanças na vida social e limitações na capacidade de executar atividades diárias (COSTA et al., 2017). Os tratamentos para o câncer de mama incluem: cirurgia e radioterapia para tratamento loco-regional, e quimioterapia e hormonioterapia para tratamento sistêmico (PAULA, MORAES, ORNELLAS, 2012). Essas terapias podem determinar efeitos adversos, como fadiga, dor, redução da massa muscular, ganho de peso, falência ovariana, diminuição da densidade mineral óssea, embolia pulmonar, trombose venosa, artralgia, fraturas, eventos cardíacos e hipossalivação (PEGORARE, 2014; BRITO, PORTELA, VASCONCELOS, 2014; PUGLISI et al., 2014; LAGARES et al., 2013; JENSEN et al., 2008).

A fadiga é o sintoma mais relatado por pacientes com câncer (HUANG et al., 2010), podendo estar presente antes da terapia antineoplásica, contudo geralmente aumenta durante o tratamento. A prevalência deste sintoma é estimada em 25% a 99% dos pacientes (EBEDE, JANG, ESCALANTE, 2017), sendo incapacitante principalmente nos casos onde há ocorrência de metástase, acometendo de 75% a 95% dos doentes (KLUTHCOVSKY, URBANETZ, 2015; BACKMAN et al., 2014). É uma importante causa de sofrimento, ocasionando prejuízo à qualidade de vida em diferentes neoplasias (KLUTHCOVSKY, URBANETZ, 2015), além de um dos sintomas mais relatados por sobreviventes de câncer de mama (BERGER, GERBER, MAYER, 2012). Portanto o monitoramento da fadiga deve ser obrigatório durante e após o tratamento oncológico (KLUTHCOVSKY, URBANETZ, 2015).

A fadiga relacionada ao câncer (FRC) é decorrente de uma variedade de mecanismos, dentre eles mediadores inflamatórios, de estresse e ativação do sistema imune (CAMPOS, RIECHELMANN, GIGLIO, 2011). Maiores concentrações de marcadores de inflamação como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa

(TNF- α) são observados em sobreviventes de câncer de mama com fadiga persistente (COLLADO-HIDALGO et al., 2006).

Não há consenso para o tratamento da fadiga, algumas terapias são empregadas, dentre elas podemos destacar: exercícios físicos, intervenções psicossociais e comportamentais, medidas para melhora da qualidade do sono e intervenções dietéticas, tais como suplementação de substâncias anti-inflamatórias e imunomoduladoras (BOWER et al., 2014).

O babaçu é o nome genérico da *Attalea speciosa* ou *Orbignya phalerata* Mart, uma palmeira da família da Arecaceae, típica da região Norte e Nordeste do Brasil, região amazônica e pré-amazônica (CAVALLARI, TOLEDO, 2016; MACHADO, CHAVES, ANTONIASSI, 2006). Popularmente, produtos derivados do babaçu vêm sendo utilizados há muitas gerações no tratamento de gastrites, feridas de pele, inflamações e cólicas menstruais (SOUZA et al., 2011). Foram demonstrados efeitos antinociceptivos (PINHEIRO, BOYLAN, FERNANDES, 2012), anti-inflamatórios (SILVA, PARENTE, 2001), antioxidantes (SILVA et al., 2005), ativadores de macrófagos (NASCIMENTO et al., 2006), atividade antimicrobiana e imunomoduladora (BARROQUEIRO et al., 2016).

O óleo de coco babaçu é rico em ácido láurico (AL), que é um triglicerídeo de cadeia média com 12 átomos de carbono, presente nos óleos de coco babaçu, óleo de coco da praia e no leite materno, e possui várias propriedades terapêuticas atribuídas a sua utilização (LAPPANO et al., 2017; DAYRIT, 2014; SILBERSTEIN, 2013). Especificamente no babaçu, o óleo extraído desse coco possui uma quantidade de AL superior a 40% da sua composição (MACHADO, CHAVES, ANTONIASSI, 2006).

Ensaio clínico que utilizaram o óleo de coco da praia, evidenciaram aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL), diminuição da circunferência da cintura e índice de massa corporal em pacientes cardiopatas e mulheres com obesidade abdominal (CARDOSO et al., 2015; ASSUNÇÃO et al., 2009). A suplementação de 20 ml de óleo de coco extravirgem em pacientes com câncer de mama, promoveu melhora da qualidade de vida, imagem corporal, perspectiva de futuro e da função sexual após 6 ciclos de tratamento quimioterápico (LAW et al., 2014).

No entanto, até o presente momento não foram encontrados estudos que utilizassem o óleo de coco babaçu como suplementação alimentar para melhora da fadiga em pacientes com câncer de mama. Diante das intercorrências relacionadas ao desenvolvimento e tratamento do câncer de mama e dos benefícios evidenciados na

literatura com utilização das gorduras láuricas presente no óleo de coco babaçu, o presente estudo justifica-se pelo baixo custo do babaçu e pelo potencial anti-inflamatório e imunomodulador do produto. Hipotetizou-se que a suplementação de óleo de coco babaçu irá reduzir a fadiga de pacientes com câncer de mama.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o efeito da suplementação de óleo de coco babaçu na fadiga de pacientes com neoplasia mamária.

2.2 Específicos

- Analisar o efeito da suplementação do óleo de coco babaçu na qualidade de vida de pacientes com neoplasia mamária;
- Verificar os sintomas depressivos antes e depois do período de suplementação;
- Analisar o efeito da suplementação do óleo de coco babaçu no TNF- α , IL-6 e IgA após 12 semanas de intervenção;
- Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre suplementos dietéticos e fadiga em pacientes com câncer de mama.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Babaçu

O babaçu é uma palmeira pertencente à família Arecaceae (Palmae) e são membros dos gêneros *Orbignya* e *Attalea*, nativos da América do Sul. No Brasil é frequentemente encontrada na zona de transição entre as florestas úmidas da bacia amazônica e as terras semi-áridas do Nordeste, e em parte do cerrado do Brasil. Ocorre com menor frequência em países como Suriname, Bolívia e Colômbia (PIZZIO, 2015; HONORIO-FRANÇA et al., 2014; VINHAL, LIMA, BARBOSA, 2014).

No Brasil, dependendo da região, pode ser chamado de coco-palmeira, coco-de-macaco, coco-pindoba, baguaçu, uuaçu, catolé, andaiá, andajá, indaia, pindoba, pindobassu e ainda outros nomes (CARRAZA, ÁVILA, SILVA, 2012). Nas regiões Norte e Nordeste há grandes reservas extrativistas do babaçu, contudo o baixo preço do produto não permite um maior estímulo ao seu aproveitamento (MACHADO, CHAVES, ANTONIASSI, 2006). No ano de 2014 a produção de amêndoas de babaçu atingiu um total de 83.917 toneladas, obtido principalmente dos estados do Maranhão, com 94,5% do volume nacional, sendo o município de Pedreiras o maior produtor (5.306 toneladas), e com menor contribuição o estado do Piauí, representando 4,5% da produção nacional (IBGE, 2014).

A palmeira possui um único tronco com coroas circulares podendo atingir 6m de diâmetro e altura de até 30m (MITJA et al., 2017) (figura 1). Os frutos do babaçu possuem formato oval, alongado, coloração castanha, e é dividido em quatro partes: epicarpo (11-13%), mesocarpo (20-23%), endocarpo (57-63%) e amêndoas (7-9%) (figura 2). São ricos em ácidos graxos, e ainda possuem alto teor de carboidrato, fibras e minerais como o cálcio, cobre, ferro, potássio, magnésio, zinco e outros (VINHAL, LIMA, BARBOSA, 2014; TACO, 2011; LOPES et al., 2016).

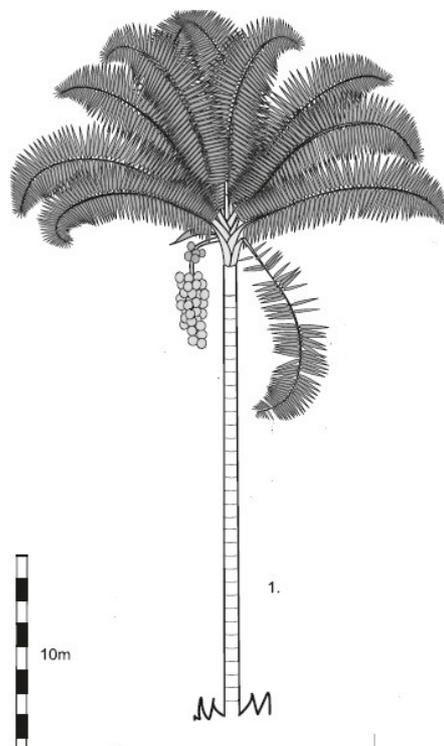


Figura 1. Palmeira de babaçu. Fonte: MITJA et al.,2017.



Figura 2. Corte Transversal do fruto babaçu. Componentes: (a) epicarpo, (b) mesocarpo, (c) endocarpo, (d) amêndoa. Fonte: VINHAL, LIMA, BARBOSA, 2014.

O principal produto extraído do babaçu são as amêndoas, sua quantidade varia entre 3 a 5 unidades por fruto, a depender da espécie e são utilizadas como fonte de matéria-prima para indústria alimentícia, de cosméticos e para produção de biocombustível (REIS, 2014; FIOROTO, 2013). Da amêndoa é extraído um óleo de coloração branca a levemente amarelada, que corresponde a 4% da massa total do fruto, sendo ainda utilizada na culinária e como ração animal, uma farinha rica em proteína

que é resultante da extração do óleo (OLIVEIRA, NEVES, SILVA, 2013; FIOROTO, 2013).

A extração do óleo pode ser feita de forma artesanal, no qual após a coleta e quebra do coco, as amêndoas são submetidas a moagem e em seguida submetidas a cocção para liberação do óleo. Outros métodos para obtenção do óleo consistem na prensagem da amêndoa triturada ou extração por meio de solvente, e neste último possui maior rendimento com extração de 98% do óleo em comparação com os outros métodos (CARRAZA, ÁVILA, SILVA, 2012; MACHADO, CHAVES, ANTONIASSI, 2006).

O óleo é composto por diversos ácidos graxos: ácido láurico (AL) (40 -55%), mirístico (11 – 27%), oléico (9 – 20%) e outros, contudo são as elevadas concentrações de ácido láurico e mirístico que favorecem sua utilização em todo o mundo (SANTOS, et al. 2013; OLIVEIRA, NEVES, SILVA, 2013). Especificamente as gorduras láuricas, possuem características peculiares, como resistência à oxidação não enzimática e ao contrário de outras gorduras saturadas, possuem baixa temperatura de fusão, o que desperta grande interesse da indústria (MACHADO, CHAVES, ANTONIASSI, 2006).

O AL é um ácido graxo de cadeia média constituído por 12 átomos de carbono (Figura 3). A literatura demonstra que em comparação com ácidos graxos de cadeia longa, sua estrutura permite uma digestão mais rápida (DAYRIT, 2014).

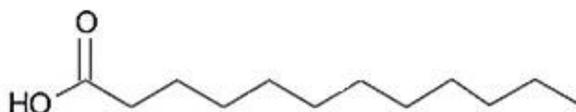


Figura 3. Ácido Láurico (C12:0). Fonte: (DAYRIT, 2014).

Em uma dieta normal, após o processo digestório, grande parte do AL absorvido é diretamente transportado para o fígado através da veia porta, não necessitando da carnitina para o seu transporte para a mitocôndria, passando por difusão passiva, onde será rapidamente oxidado. O AL pode ser metabolizado em corpos cetônicos, que serão utilizados como fonte de energia para tecidos extra-hepáticos, tais como cérebro, músculo e coração (figura 4). Somente uma pequena parcela do AL absorvido é armazenado na forma de triglicerídeos (DAYRIT, 2014; DEBOIS, 2009). Diversos benefícios são atribuídos a sua utilização: como atividade antitumoral, antibacteriana e

anti-inflamatória, além de benefícios cardiovasculares pela melhora do HDL-c, dentre outros (LAPPANO, et al., 2017; HUANG, et al.,2014; TEMME, et al.,1996).

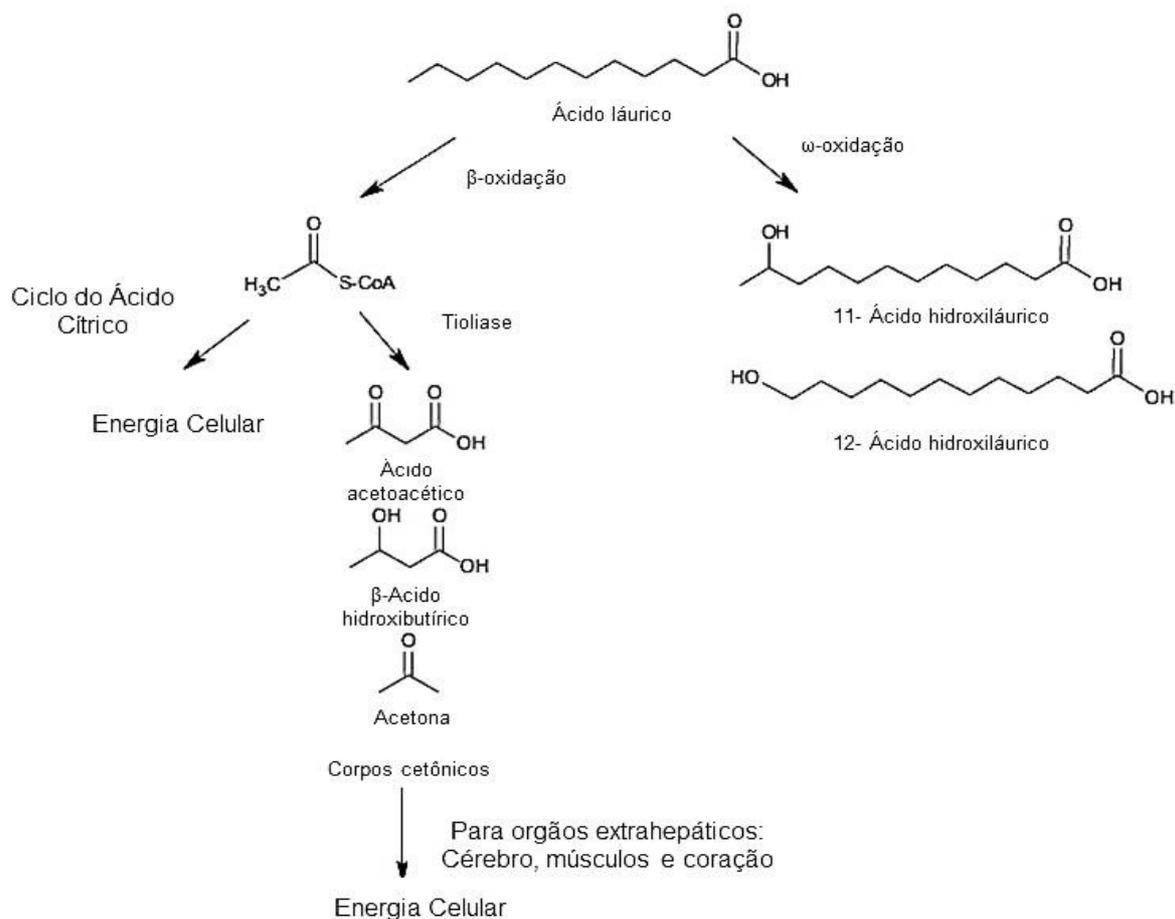


Figura 4. Metabolismo hepático do ácido láurico. Fonte: Adaptado de Dayrit, 2014.

Segundo a Cooperativa Interstadual das Mulheres Quebradeiras de Coco Babaçu (CIMQCB), que é uma organização formada por mulheres que coletam e processam o coco babaçu nos estados do Pará, Maranhão, Tocantins e Piauí, foi feito um levantamento onde uma lista com cerca de 60 finalidades para o uso de produtos do babaçu foi mencionada, muitas com a utilização do óleo extraído das suas amêndoas (MITJA et al.,2017). O uso etnobotânico da palmeira babaçu destaca-se para problemas dentários, vulvovaginites, gastrite, agente vermífugo, problemas de coagulação sanguínea, constipação, infecções de pele e outros (ARAÚJO et al., 2016). Além disso, diversos trabalhos com o óleo dessa palmeira têm demonstrado suas propriedades terapêuticas (PESSOA, et al.,2015; SOUSA, et al., 2013; BARBOSA, et al., 2012). Diante do exposto, o óleo de babaçu é um produto promissor com potencial terapêutico

e deve ser foco de pesquisas para a elucidação dos seus mecanismos de ação e de outras propriedades ainda não estudadas.

4. PRIMEIRO ARTIGO

O manuscrito foi submetido ao periódico Breast Cancer Research and Treatment, com WEBQUALIS A2 na Medicina 2.

Suplementos Dietéticos e Fadiga em Pacientes com Câncer de Mama: revisão sistemática

Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira¹;

Andréa Dias Reis²;

Renata Rodrigues Diniz³;

Franciléia Andrade Lima⁴;

Richard Diego Leite⁵;

Mayara Cristina Pinto da Silva⁶

Rosane Nassar Meireles Guerra⁷;

Érica Brandão de Moraes Vieira⁸;

João Batista Santos Garcia⁹.

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

Autor Correspondente: Endereço: Rua Munim n 1, Quadra 4, Bloco 10, apto 104, Condomínio Vitré, Recanto Vinhais, São Luís-MA. CEP: 65070-017. BRASIL. E-mail: paulateixeiranutri@outlook.com.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade-Universidade Estadual de São Paulo-UNESP;

Endereço: Rua Roberto Simonsen, 305, Centro Educacional, Presidente Prudente - SP. CEP: 19060-900. BRASIL. E-mail: adr.dea@hotmail.com.

³Departamento de Educação Física- Universidade Federal do Maranhão-UFMA;

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

⁴ Programa 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: fran_cian@hotmail.com.

⁵Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde;

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

⁶Laboratório de Imunofisiologia da Universidade Federal do Maranhão;

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

⁷Laboratório de Imunofisiologia da Universidade Federal do Maranhão;

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

⁸Secretaria Municipal de Saúde;

Endereço: Av. dos Franceses, 78 - Alemanha, São Luís - MA, CEP: 65036-280. BRASIL. E-mail: enfermeira_erica@yahoo.com.br.

⁹Disciplina 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

Contexto: A fadiga relacionada ao câncer é definida como um sentimento angustiante, persistente e subjetivo de cansaço físico ou emocional e/ ou cognitivo. O tratamento da fadiga inclui terapias farmacológicas e não farmacológicas, entre as quais, suplementos dietéticos têm sido utilizados com resultados promissores. O objetivo desse estudo foi avaliar qual o suplemento dietético melhora a fadiga de pacientes com câncer de mama.

Métodos: Revisão sistemática de literatura de acordo com as diretrizes do *Prisma*. Foram obtidos dados das bases Pubmed, Scopus, Medline, Central, Cinahl utilizando os seguintes termos MESH: "*Breast Neoplasms*", "*Dietary Supplements*", "*Diet*" e "*Fatigue*", além das fontes de busca Google e Google Scholar para literatura cinza. A qualidade metodológica foi analisada pela avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados em revisões sistemáticas *Cochrane* e a qualidade da evidência pelo sistema GRADE. **Resultados:** Foram incluídos 893 estudos, destes 8 entraram para revisão, com 932 mulheres com diagnóstico de câncer de mama. Os suplementos mais utilizados para melhora da fadiga foram guaraná, L-carnitina e coenzima Q10. Dois estudos apresentaram baixo risco de viés para todas as categorias e três apresentaram

alta qualidade da evidência. **Conclusão:** Suplementos dietéticos ou dieta são pouco utilizados para o tratamento da fadiga em pacientes com câncer de mama. Os resultados dessa revisão demonstraram que o extrato de guaraná e dieta rica em alimentos integrais, ômega 3, frutas e vegetais podem ser utilizados para o tratamento da fadiga relacionada ao câncer de mama. Os estudos apresentaram baixo risco de viés e as intervenções alta qualidade da evidência para o tratamento da fadiga na população estudada.

Palavras-chave: Neoplasia. Suplemento Dietético. Dieta. Fadiga. Efeitos adversos.

Abstract

Background: Cancer-related fatigue is defined by a distressing, persistent and subjective feeling of physical, emotional and/or cognitive fatigue. Fatigue's treatment includes pharmacological and non-pharmacological therapies, and dietary supplements have been used with promising findings. The purpose of this study was to Evaluate which dietary supplement improves the fatigue of breast cancer patients. **Methods:** Systematic review of literature was made according to the PRISMA guidelines. Pubmed, Scopus, Medline, Central and, Cinahl was used, using the following MESH terms: "Breast Neoplasms", "Dietary Supplements ", "Diet "and" Fatigue ", in addition to Google and Google Scholar search sources or grey literature. The methodological quality was analyzed by the risk assessment of bias of randomized clinical trials in Cochrane systematic reviews and the quality of evidence by the GRADE system. **Results:** 893 studies were included, eight of these entered for review with 932 women diagnosed with breast cancer. The supplements used to improve fatigue were guarana, L-carnitine and coenzyme Q10. Two studies had low risk of bias for all categories and three presented high quality of evidence. **Conclusion:** Dietary supplements or diets are not commonly used in the treatment of fatigue in patients with breast câncer. The results of this review demonstrated that guarana extract and diet rich in whole foods, omega 3, fruits and vegetables can be used for the treatment of fatigue related to breast cancer. The studies showed low risk of bias and high quality evidence interventions for the treatment of fatigue in the study population.

Keywords: Neoplasm. Dietary Supplement. Diet. Fatigue. Adverse Effects.

FRC: Fadiga Relacionada ao Câncer **NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network*

COMT: Catecol-O-Metiltransferase **TNF- α :** Fator de Necrose Tumoral Alfa

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* **MESH:** *Medical Subject Headings* **PICO:** *Patient Intervention Control Outcome* **RevMan:** *Review Manager* **GRADE:** *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* **FACT-F:** *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*
FACT-NTX: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane* **EORTH QLQ:** *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* **POMS-F:** *Profile of Mood States-Fatigue* **LASA-Fatigue:** *Linear Analog Scale Assessment – Fatigue* **FACT-B:** *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* **GI:** Grupo Intervenção **GC:** Grupo Controle **GDRF:** Grupo Dieta de Redução de Fadiga **ALC:** Acetil L-Carnitina **GALC:** Grupo Acetil L-Carnitina **QV:** Qualidade de Vida **GCAS:** Grupo Controle de Atenção à Saúde **CCTINC:** Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos **ONS:** *Oncology Nursing Society*

Introdução

A terapia antineoplásica para o câncer de mama inclui um ou mais tratamentos associados tais como cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, contudo vários efeitos adversos são relatados com a sua utilização[1]. A fadiga é um efeito adverso muito frequente no câncer e dificilmente ocorre isolada, estando associada a sintomas como a dor, distúrbios do sono, anemia e sintomas depressivos[2].

A fadiga relacionada ao câncer (FRC) é definida pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) como um sentimento angustiante, persistente e subjetivo de cansaço físico ou emocional e/ ou cognitivo ou exaustão relacionado ao câncer ou seu tratamento, que não é proporcional à atividade recente e interfere com a capacidade funcional do paciente[2].

A origem da FRC ainda é desconhecida e vários fatores podem estar envolvidos, tais como, alterações nos níveis de citocinas, disfunção do ritmo circadiano, diminuição da concentração 5 hidroxitriptofano, alterações no metabolismo da adenosina trifosfato com diminuição de sua concentração na célula muscular, desequilíbrio da ativação vagal aferente e mudanças no eixo hipotálamo hipófise-adrenal[3].

A presença de polimorfismo no gene da catecol-o-metiltransferase (COMT) genótipo Met/Met, contribui para maiores concentrações de cortisol, aumento da

atividade da α -amilase e fadiga em pacientes com câncer de mama. Esse genótipo levaria ao desequilíbrio no eixo hipotálamo hipófise-adrenal, pela reduzida atividade da COMT, maiores concentrações de catecolaminas, maior sensação de dor pela ativação de receptores beta-adrenérgicos, contribuindo para fadiga[4].

Níveis plasmáticos aumentados de cortisol, hormônio adrenocorticotrófico, adrenalina e noradrenalina estão associados a maiores níveis de dor, fadiga e depressão em pacientes com câncer avançado[5]. Além disso, marcadores de inflamação como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), está associado com a FRC em pacientes com neoplasia da mama em quimioterapia adjuvante. A fadiga está presente em mais da metade dos pacientes e sua ocorrência é cumulativa e proporcional ao número de ciclos do tratamento[6].

Em um estudo com 163 mulheres com câncer de mama, 49,7% das pacientes apresentaram algum grau de fadiga, sendo que 31,9% do total da amostra apresentaram fadiga clinicamente relevante com escore ≥ 4 em uma escala de 0 a 10. Foi observado ainda que mulheres com baixos níveis de hemoglobina apresentaram 66% de chance maior de apresentar fadiga comparado com aquelas com níveis normais. Neste mesmo estudo foi observado que a depressão e a dor são fatores independentemente associados com a fadiga[7].

Além do tratamento antineoplásico, fatores como estadiamento da doença, estão associados a FRC. Uma metanálise incluindo 27 estudos com 12.237 sobreviventes de câncer de mama, mostrou que o estágio da doença (II e III) e tratamentos como a quimioterapia aumentaram o risco de fadiga intensa após o tratamento oncológico. Além disso, foi observado risco aumentado de fadiga grave em pacientes tratados com cirurgia associada a quimioterapia e radioterapia ou quimioterapia e radioterapia, ou a combinação com hormonioterapia[8].

O diagnóstico da fadiga relacionada ao câncer é feito após a exclusão de causas reversíveis como anemia, climatério, hipotireodismo e outras. Contudo, é importante ressaltar que os profissionais de saúde muitas vezes não apresentam conhecimento suficiente sobre fadiga e o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Por outro lado, pacientes consideram a fadiga inevitável durante a terapia oncológica[9]. Pacientes e familiares devem ser informados de que o gerenciamento da fadiga faz parte integrante dos cuidados com a saúde e que este sintoma pode persistir durante e após o tratamento do câncer[2].

O tratamento da FRC inclui estratégias farmacológicas e não farmacológicas. Uma metanálise recente com 11.525 pacientes com câncer demonstrou que exercício físico e as intervenções psicológicas foram eficazes para reduzir a FRC durante e após o tratamento de câncer e são significativamente melhores que os tratamentos farmacêuticos disponíveis[10]. Estratégias dietéticas vêm sendo utilizadas para o tratamento não farmacológico da fadiga e seus resultados têm sido promissores [11,12].

Ainda são escassos estudos na literatura que utilizaram suplementos dietéticos para a redução da fadiga relacionada ao câncer de mama. Diante do exposto, o objetivo da presente revisão foi avaliar qual o suplemento dietético melhora a fadiga de pacientes com câncer de mama. Ainda, verificou-se a presença de efeitos adversos decorrentes da suplementação.

Metódos

Protocolo

O protocolo do presente estudo foi submetido e aprovado no *PROSPERO* sob o seguinte número CRD42017075782. Foi realizada revisão sistemática de literatura de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [13].

Crítérios de Elegibilidade

Participantes

Foram incluídos artigos com pacientes a partir de 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama, com avaliação de fadiga, estudos que utilizassem suplementos dietéticos e/ou algum tipo de dieta e somente estudo do tipo ensaios clínicos.

Foram adotados como critérios de exclusão: artigos com outra intervenção concomitante ao uso de suplementos e/ou dieta, gestantes, homens e pacientes com caquexia.

Fontes de Informação

Os artigos foram obtidos das bases de dados *Publisher Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), SCOPUS (Elsevier), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Cochrane Central Registry of Controlled Trials* (CENTRAL) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL). O Google e Google Scholar foram utilizados para identificar a literatura cinza que não estava prontamente disponível em bases de dados. Os artigos foram obtidos no dia 31 de agosto de 2017. Não houve restrição de idioma e delimitação de tempo.

Estratégia de Busca

A busca foi realizada de acordo com a estratégia PICO (*Patient, Intervention, Control e Outcome*) [14], por uma equipe de avaliadores treinados que utilizaram o filtro: *Clinical Trial*, quando disponível na base, e o sistema de metadados *Medical Subject Headings* (MeSH) com os operadores booleanos *AND* e *OR* conforme termos a seguir: (("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Dietary Supplements"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) AND "Fatigue"[Mesh]. A busca teve como finalidade responder a seguinte pergunta de pesquisa: Qual suplemento dietético melhora a fadiga em mulheres com câncer de mama?

Seleção de estudos

Os estudos foram analisados pelo título e resumo de forma independente, simultânea e aos pares, e em seguida lidos na íntegra. Essa avaliação foi realizada por dois revisores e as discordâncias resolvidas por um terceiro pesquisador.

Itens dos dados

Foram obtidas as seguintes informações:

1) Características dos estudos: autor, ano da publicação, país, número de grupos, perda de seguimento, variáveis estudadas e instrumento de avaliação da fadiga;

2) Características dos pacientes: idade, raça, período clínico do tratamento do câncer, estadiamento do tumor e status do receptor de estrogênio;

3) Características da intervenção: descrição da intervenção, descrição do placebo, tempo de intervenção, número de avaliações e principais resultados.

Risco de viés para cada estudo

Para análise do risco de viés foi utilizado a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados em revisões sistemáticas Cochrane, sendo classificados como alto risco, baixo risco ou risco de viés incerto [15].

Análise dos dados

Foi utilizado o Review Manager (RevMan) versão 5.3 para a construção do gráfico de Resumo do Risco de Viés (quadro síntese) e Risco de Viés individual para cada estudo incluído. Destacamos que não foi realizada nenhuma análise estatística quantitativa dos estudos (metanálise).

Análise da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência e força de recomendação foi realizada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Os estudos foram classificados em alta qualidade, qualidade moderada, baixa qualidade e muito baixa qualidade [16].

Resultados

Foram identificados 893 estudos entre artigos publicados e outros documentos. Destes, 108 artigos estavam duplicados restando 782 estudos. Os motivos para exclusão foram: ausência de câncer de mama (n=690), não analisaram fadiga como desfecho (n=45), ausência de intervenção com suplemento ou dieta (n=3) e outros tipos de estudos (n=14). Restaram 30 trabalhos em texto completo para avaliação para elegibilidade, e destes 22 artigos foram excluídos. Oito estudos eram com homens e 14 utilizavam no grupo experimental outra intervenção concomitante ao uso de

suplementos dietéticos/dieta. Por fim, 8 estudos (7 artigos e 1 dissertação) entraram para a revisão.

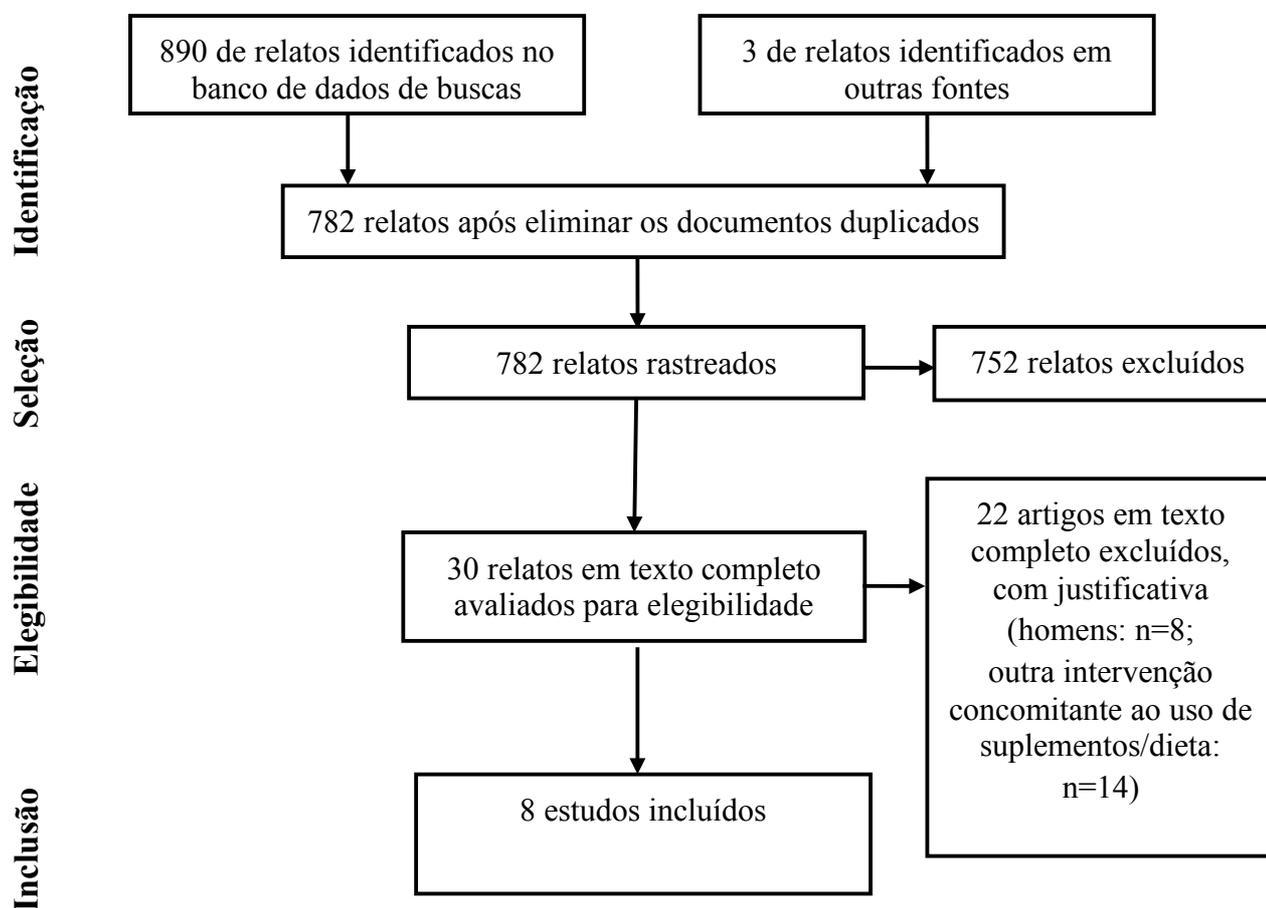


Figura 1. Fluxograma *PRISMA*.

Os estudos da revisão foram publicados nos últimos 6 anos (2011-2017). Foi observado que as pesquisas foram realizadas nos seguintes países: Brasil [11,17]. EUA [12,18,19], Japão [20,21] e Malásia [22]. Ao todo, 932 mulheres com diagnóstico de câncer de mama ou sobreviventes entraram na revisão, sendo observado o tamanho da amostra por estudo entre 30 a 409 pacientes. Foi observado que 1 estudo utilizou 2 grupos de intervenção e 1 grupo controle [21] e que 1 trabalho não apresentou perda de seguimento [22], enquanto outros apresentaram perda de 1 a 97 pacientes [12,19]. As principais variáveis estudadas foram fadiga, qualidade de vida, ansiedade e depressão e efeitos adversos. O inventário Breve de Fadiga foi o principal instrumento para avaliação da fadiga (tabela 1).

A média da idade foi entre 20 a 85 anos e em 2 estudos a descrição da raça foi ausente em sua caracterização [20,21]. O tratamento mais frequente foi a quimioterapia (n=6), o estadiamento do tumor mais relatado foi do grau I ao III e na maioria dos estudos (n=6) o status do receptor hormonal não foi descrito (tabela 2).

Os principais suplementos utilizados foram: extrato de guaraná, L-carnitina e coenzima Q10, sendo administradas de forma isolada ou em associação com outros suplementos. Um único estudo utilizou dieta com alimentos, exclusivamente como intervenção [12]. O grupo para comparação foi diversificado, cinco trabalhos utilizaram grupo placebo com substância inócua ou vitaminas [17,11,18,19, 21]. Orientações sobre exercício ou cuidados com a saúde de modo geral foram utilizados em 2 pesquisas [20,12] e um único estudo não utilizou placebo ou orientação em seu grupo comparação [22]. A intervenção apresentou duração média entre 3 a 24 semanas e o número de avaliações entre 2 e 8. (Tabela 3).

Foi observado que dos oito estudos analisados, cinco apresentaram melhora da fadiga após o período de intervenção [17,11,20,21,12]. Os estudos com extrato de guaraná [17,11], com suplementação à base de aminoácidos de cadeia ramificada, coenzima Q10 e L-carnitina [20], extrato de Chrorella [21] e dieta de redução de fadiga [12] demonstraram efeitos na redução da fadiga global, dimensões e no sentimento de fadiga após intervenção. Verificou-se que suplementos como a Acetil-L-Carntina, quando administrados de maneira isolada [18], não contribui para melhora da fadiga e ainda promoveu aumento da neuropatia periférica e diminuição do estado funcional após 24 semanas de uso.

O óleo de coco [22] trouxe melhora da qualidade de vida na escala funcional e global em relação ao grupo controle. Embora não tenha diminuído a fadiga, o estudo observou diminuição da média deste sintoma após o período de intervenção. A suplementação de coenzima Q10 combinada com a vitamina E não foi associada à melhora da fadiga, depressão e qualidade de vida após o período do estudo [19] (tabela 3).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão.

Autor, ano	País	Amostra	Número de grupos	Perda de seguimento	Variáveis estudadas	Instrumento de avaliação da fadiga
Albarnaz, 2017 ^[17]	Brasil	42	2	3	Fadiga, Dor Qualidade do sono Ansiedade e depressão Efeitos adversos	Escala de Piper Revisada
de Oliveira Campos, et al, 2011 ^[11]	Brasil	60	2	15	Fadiga Qualidade do sono Sintomas da menopausa Ansiedade e depressão Efeitos adversos	FACT-F Escala de Fadiga Chalder Inventário Breve de Fadiga
Hershman et al, 2013 ^[18]	EUA	409	2	14	Avaliação funcional da terapia do câncer Fadiga	FACT-F
Iwase et al, 2015 ^[20]	Japão	59	2	2	Fadiga Qualidade de vida Ansiedade e depressão	Inventário Breve de Fadiga
Law et al, 2014 ^[22]	Malásia	60	2	Não houve	Qualidade de vida (fadiga)	EORTH QLQ-30 EORTH QLQ-23

Cont. Tabela 1.

Autor, ano	País	Amostra	Número de grupos	Perda de seguimento	Variáveis estudadas	Instrumento de avaliação da fadiga
Lesser et al, 2013 [19]	EUA	236	2	97	Fadiga Qualidade de vida global Depressão Suporte social	POMS-F FACT-F LASA-Fadiga
Noguchi, Maruyama Yamada et al, 2014 ^[21]	Japão	36	3	9	Qualidade de vida Sintomas abdominais Efeitos favoráveis na condição física (fadiga)	Nenhum
Zick et al, 2017 ^[12]	EUA	30	2	1	Fadiga Qualidade do sono Consumo alimentar Níveis plasmáticos de carotenoides	Inventário Breve de Fadiga

Legenda: FACT-F= Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-NTX=*Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane*; EORTH QLQ= *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; POMS-F=*Profile of Mood States-Fatigue*; LASA-Fatigue=*Linear Analog Scale Assessment – Fatigue*; FACT-B=*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*.

Tabela 2. Análise das características biológicas, étnicas e clínicas das pacientes dos estudos.

Autor, Ano	Faixa etária	Raça	Período clínico do tratamento	Estadiamento do tumor	Status do receptor de estrogênio
Albarnaz, 2017 ^[17]	37 a 58	Branças e não brancas	Pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico exclusivo	I ao IV	Não se aplica
de Oliveira Campos, et al, 2011 ^[11]	22 a 60	Branças e não brancas	Pacientes com câncer de mama após o primeiro ciclo de quimioterapia	I ao III	Não se aplica
Hershman et al, 2013 ^[18]	26 a 80	Branços, negros, asiáticos, nativo americano e multirracial.	Pacientes com câncer de mama programado quimioterapia adjuvante à base de taxanos	I-III	Não relata
Iwase et al, 2015 ^[20]	20 a 80	Não relata	Mulheres com câncer de mama em quimioterapia	0 - IV	GI: (60,7%) e GC (64,5%) eram positivos
Law et al, 2014 ^[22]	30 a 73	Malasianos, chineses e indianos	Pacientes com câncer de mama no início do ciclo da quimioterapia	III e IV	Não relata
Lesser et al, 2013 ^[19]	28 a 85	Hispânicas, negras e brancas.	Mulheres com câncer de mama recém diagnosticadas e com programação para início da terapia adjuvante (quimioterapia)	Não relata	Não relata

Cont. Tabela 2.

Autor, ano	Faixa etária	Raça	Período clínico do tratamento	Estadiamento do tumor	Status do receptor de estrogênio
Noguchi, Maruyama e Yamada et al, 2014 ^[21]	36 a 64	Não relata	Sobreviventes de câncer de mama que completaram o tratamento curativo (cirurgia e/ou radioterapia) ou em quimioterapia e/ou hormonioterapia).	Não relata	Não relata
Zick et al, 2017 ^[12]	47 a 81	Branças	Mulheres com câncer de mama que completaram o tratamento exceto hormonioterapia e Herceptin	0-IIIa	GDRF maioria (80%) era positivo; GC (80%) era positivo e 7% não sabia.

Legenda: GI=grupo intervenção; GC=grupo controle; GDRF=grupo dieta de redução da fadiga.

Tabela 3. Características da intervenção (suplementação/dieta) utilizada nos estudos.

Autor, ano	Suplementação/Dieta (características)	Controle/ Placebo (características)	Tempo de intervenção	Número de avaliações	Principais Resultados
Albarnaz, et al, 2017 ^[17]	50mg de extrato seco de guaraná. 1 cápsula 2x ao dia (após almoço e jantar)	50mg de microcelulose cristalina. 1 cápsula 2x ao dia (após almoço e jantar)	±13 semanas	3	Redução da fadiga total e das dimensões no grupo guaraná. Não houve mudança no placebo
de Oliveira Campos, et al, 2011 ^[11]	50mg de extrato seco de guaraná a cada 12 horas (2x ao dia)	Cápsulas de placebo com celulose a cada 12 horas (2x ao dia)	14 semanas	3	Melhora na fadiga global com o uso de guaraná antes e depois do cruzamento e em relação ao controle
Hershman et al, 2013 ^[18]	3.000 mg/dia de ALC	600 mg de celulose	24 semanas	6	Aumento da neuropatia periférica e GALC e redução do estado funcional após as 24 semanas
Iwase et al, 2015 ^[20]	Inner Power® (aminoácidos de cadeia ramificada (2500 mg), coenzima Q10 (30 mg) e L-carnitina (50 mg). 1x/dia	O GC recebeu recomendação para exercícios e relaxamentos adequados	±3 semanas	4	Melhora da fadiga nas últimas 24h, Status de Fadiga Global e mudança no sentimento de fadiga no GI em relação ao GC
Law et al, 2014 ^[22]	Óleo de coco 10ml (2x ao dia)	Não recebeu nenhuma intervenção ou placebo	3 ciclos de quimioterapia	5	Aumento na QV funcional e global do C em relação ao GC
Lesser et al, 2013 ^[19]	300mg de coenzima Q10 + 300UI de vitamina E (3x/dia com as refeições)	300UI de vitamina E (3x/dia com as refeições)	24 semanas	4	A coenzima Q10 não foi associada a melhora da fadiga, depressão QV após as 24 semanas ou a qualquer tempo durante este estudo

Cont. Tabela 3.

Autor, ano	Suplementação/Dieta (características)	Controle/ Placebo (características)	Tempo de intervenção	Número de avaliações	Principais Resultados
Noguchi, Maruyama e Yamada et al, 2014 ^[21]	Grupo 1: Grânulo de Chlorella- 6000mg de Chlorella) 4 sticks/dia: 2 após café da manhã, 1 após almoço e 1 após jantar Grupo 2: Bebida com Extrato de Chlorella. 3x/dia (manhã, tarde e noite) 2400 mg de extrato de chlorella	Mix de vitaminas contendo 5 mg de vitamina B1, 12 mg de vitamina B2, 10 mg de vitamina B6, 15 mg de vitamina B12, 10 mg de niacina, 10 mg de ácido pantotênico, 200 mg de ácido fólico e 30 mg de biotina 1x/dia após café da manhã	4 semanas	2	Melhora da QV na subescala câncer de mama e da fadiga. O EC mostrou redução da fadiga, melhora dos sintomas abdominais, melhora da pele seca e do brilho capilar
Zick et al, 2017 ^[12]	GDRF: (1) 1/2 da ingestão de grãos integrais;(2) 5 porções de vegetais (um verde folhoso, 1 tomate e 1 amarelo ou laranja); (3) 2 porções de fruta (1 alta em vitamina C); (4) 1 porção de peixe gorduroso e (5) 1 porção de nozes, sementes ou seus óleos ricos em ácidos graxos ômega-3.	Controle de atenção a saúde (GCAS).Os 8 tópicos foram:b (1)saúde bucal, (2)visão saudável,(3) descarte de medicamentos de venda livre e prescritos,(4) pele e cabelos saudáveis, (5) telefones celulares e saúde, (6) perda de audição, (7) rastreamento do câncer colorretal, e (8) prevenção de resfriados e gripes.	12 semanas	3 presenciais 8 por telefone	Diminuição das calorias no GCAS. Aumento nos grupos de alimentos direcionados a GDRF, com exceção de frutas não cítricas e manutenção no GCAS. Redução da fadiga no GDRF comparado GCAS. A qualidade do sono aumentou no GDRF enquanto diminuiu no GCAS. Aumento de todos os carotenóides totais no GDRF e ômega 3 enquanto que no GCAS aumento somente o c-tocoferol.

Legenda: ALC =acetil L-carnitina; GI=grupo intervenção; GC= grupo controle; GALS=grupo acetil L-carnitina; QV= qualidade de vida;GDRF=grupo dieta de redução à fadiga; GCAS=grupo controle de atenção à saúde

Tabela 4. Efeitos adversos e sintomas relatados durante o uso da suplementação ou dieta.

	Albarnaz, 2017[17]		de Oliveira Campos, 2011[11]		Hershman, 2013[18]		Iwase, 2015[20] ^a		Law, 2014[22]		Lesser, 2013[19]		Nogochi, 2014[21] ^b			Zick, 2017[12] ^c	
	Int	Con	Int	Com	Int	Con	Int	Com	Int	Con	Int	Con	Int ¹	Int ²	Con	Int	Com
Insônia	2	3	22	31	22	24	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Palpitação	2	5	10	12	0	0	3,6	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Náusea	1	2	25	35	21	22	64,3	51,6	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Ansiedade	2	2	17	25	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Dermatológico	2	1	1	3	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Diarréia	1	2	0	0	0	0	14,3	3,2	-	-	0	0	3(0-4,5)	0(0-3)	0(0-2)	-	-
Xerostomia	1	3	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Reação alérgica	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	0	0	-	-
Anemia	0	0	0	0	0	0	25	32,3	-	-	1	0	0	0	0	-	-
Constipação	0	0	0	0	0	0	17,9	3,2	-	-	1	1	2.5(0,3-3)	2(0,5-4,5)	1(0-3)	-	-
Desidratação	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	3	2	0	0	0	-	-
Tontura	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	0	0	-	-
Fadiga	0	0	0	0	0	0	85,7	87,1	-	-	1	3	0	0	0	-	-
Febre	0	0	0	0	0	0	3,6	6,5	-	-	2	1	0	0	0	-	-
Fogachos	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	2	0	0	0	-	-
Hipotensão	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	0	0	-	-
Infecção	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	5	3	0	0	0	-	-
Disfunção V.E.	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0	0	0	-	-
Leucopenia	0	0	0	0	0	0	39,3	41,9	-	-	3	2	0	0	0	-	-
Neutropenia	0	0	0	0	0	0	42,9	35,5	-	-	12	4	0	0	0	-	-
Neutropenia febril	0	0	0	0	0	0	0	3,2	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Trombocitopenia	0	0	0	0	0	0	7,1	3,2	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Dor	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	4	0(0-4)	0(0-2,5)	0(0-3)	-	-

Cont. Tabela 4.

	Albarnaz, 2017[17]		de Oliveira Campos, 2011[11]		Hershman, 2013[18]		Iwase, 2015[20] ^a		Law, 2014[22]		Lesser, 2013[19]		Nogochi, 2014[21] ^b			Zick, 2017[12] ^c	
	Int	Com	Int	Con	Int	Con	Int	Con	Int	Con	Int	Con	Int ¹	Int ²	Con	Int	Con
Vômito	0	0	0	0	7	4	28,6	12,9	-	-	1	1	0	0	0	-	-
Refluxo	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	1(0-6)	2(0-4)	0(0-1)	-	-
Plenitude	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	1(0-3)	2(0-3,5)	0(0-2)	-	-
Gastrite	0	0	0	0	0	0	10,7	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Artralgia	0	0	0	0	0	0	21,4	22,6	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Mialgia	0	0	0	0	0	0	25	19,4	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Olhos lacrim.	0	0	0	0	0	0	14,3	3,2	-	-	0	0	0	0	0	-	-
E. de membros	0	0	0	0	0	0	14,3	12,9	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Alopecia	0	0	0	0	0	0	92,9	83,9	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Flebite	0	0	0	0	0	0	10,7	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Anorexia	0	0	0	0	0	0	3,6	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Neur.P.Sensorial	0	0	0	0	0	0	10,7	3,2	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Neur. P. Motora	0	0	0	0	9	10	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Mov.Involuntário	0	0	0	0	8	3	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Mucosite oral	0	0	0	0	0	0	17,9	3,2	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Disgeusia	0	0	0	0	0	0	7,1	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-
Infecção labial	0	0	0	0	0	0	0	3,2	-	-	0	0	0	0	0	-	-

Legenda: Int=grupo intervenção; Con= grupo controle ou placebo; a=dados expressos por percentual; b=dados expressos por mediana, primeiro e terceiro quartil; c=Estudo não avaliou eventos adversos; 1=Chlorella grânulo;2= Chlorella extrato; V.E = ventricular esquerda; Lacrim. =lacrimando; E=edema; Neuro.P=Neuropatia periférica; Mov. =movimento.

Os Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (CCTINC) foram utilizados em cinco estudos [17, 11, 18, 20, 19]. Observou-se que quatro estudos expressaram os efeitos pelo número de pacientes que apresentaram o sintoma por efeito [17, 11, 18, 19], um [20] expressou por porcentagem e um [21] expressou por mediana, primeiro e terceiro quartil, a ocorrência desses sintomas (tabela 4).

O uso de extrato de guaraná foi associado aos seguintes efeitos: palpitação, náusea, insônia, ansiedade, diarreia, xerostomia, pele seca e cefaléia, sendo observado o grau 2 como maior magnitude do efeito [17]. Contudo foram relatados efeitos adversos de grau 1 em outro estudo com extrato de guaraná [11], segundo o CCTINC.

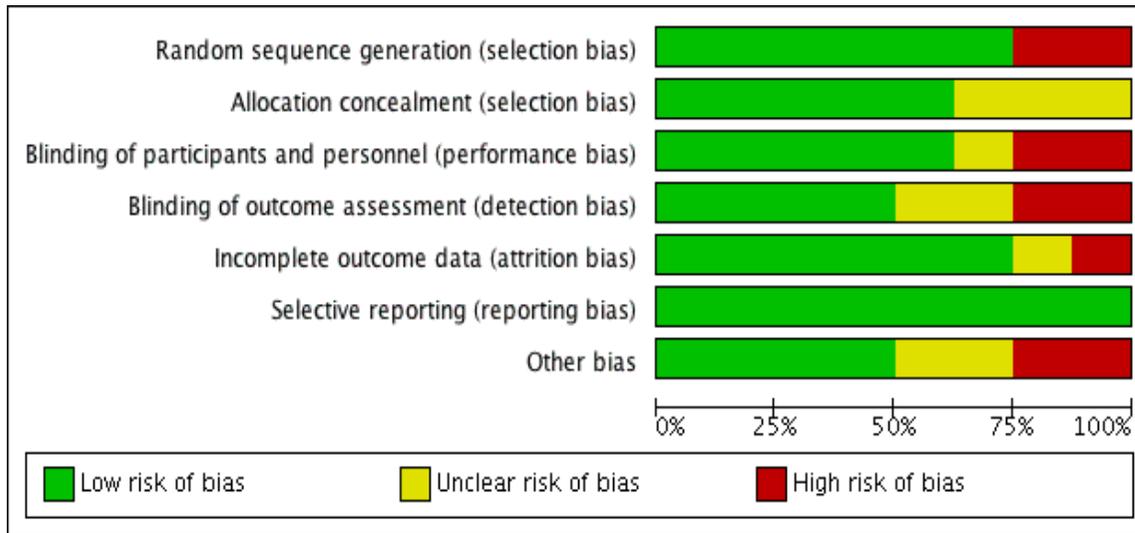
Os principais sintomas grau 3 com o uso de Acetil L-Carnitina foram vômitos e insônia, sendo o primeiro do grupo intervenção e o segundo do placebo. A presença de neuropatia foi observada em 8 pacientes, com grau 3 a 4 no grupo intervenção e 1 no grupo placebo [18]. No estudo com suplemento a base de aminoácidos de cadeia ramificada, CoQ10 e L-carnitina foi observado leucopenia e neutropenia de grau 3 ou superior em pacientes do GI e GC. Neste mesmo trabalho outros efeitos adversos grau 3 foram observados, tais como anemia e artralgia em 1 paciente do grupo intervenção e neutropenia febril, mucosite oral e infecção labial em 1 paciente do controle [20].

Law e colaboradores (2014), não utilizaram nenhum questionário específico para efeitos adversos, no entanto o questionário utilizado para avaliação da qualidade de vida (EORTH QLQ 30) possui uma dimensão específica para sintomas relacionados ao tratamento de câncer. Não foram observadas mudanças entre os grupos após 6 ciclos de quimioterapia [22]. No estudo de Lesser e colaboradores (2013) foi observada toxicidade grau 3 e 4, contudo nenhuma toxicidade grave foi atribuída ao uso da intervenção (CoQ10 + vitamina E) [19]. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo intervenção e o controle em qualquer grau de toxicidade avaliada.

A escala Izumo (escala específica de sintomas abdominais) foi utilizada no estudo de Noguchi e colaboradores (2014), não sendo observado no período pós intervenção mudanças significativa em nenhum dos grupos do estudo com a suplementação de grânulo de chlorella, extrato de chlorella ou mix de vitaminas [21]. No estudo de Zick et al (2017) não houve avaliação de efeitos adversos ou qualquer sintoma no grupo que utilizou dieta de redução de fadiga ou no grupo de atenção à saúde após 12 semanas de intervenção [12].

A análise do risco de viés mostrou que 2 estudos [18,19], apresentaram viés de seleção para geração de sequência aleatória e 2 apresentaram viés de performance e detecção [20,21]. Um estudo apresentou viés de atrito [18] e 2 estudos apresentaram outros tipos de viés, como relacionados ao cálculo e tamanho da amostra [11, 20]. Os estudos de Albarnaz (2017) e Zick et al (2017) apresentaram baixo risco de viés para todas as categorias (figura 2) [17, 12].

A qualidade da evidência pelo GRADE demonstrou que 3 estudos foram classificados como alta qualidade [11,12,17]. Moderada qualidade da evidência foi observada em 3 estudos [19,20, 22] e dois trabalhos apresentaram baixa [18,21] (tabela 5).



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Albarnaz, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Campos, et al, 2011	+	+	+	+	+	+	-
Hershman et al, 2013	-	?	+	+	-	+	+
Iwase et al, 2015	+	+	-	-	+	+	-
Law et al, 2014	+	?	?	?	+	+	?
Lesser, 2013	-	+	+	?	+	+	?
Nogochi, Maruyama e Yamada et al, 2014	+	?	-	-	?	+	+
Zick et al, 2017	+	+	+	+	+	+	+

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

Tabela 5. Classificação da Qualidade da Evidência pelo GRADE.

Intervenção/ Comparação	Nº de Participantes (Estudos)	Qualidade da Evidência (GRADE)
Extrato de Guaraná ^[11,17]	102 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊕ alta
Acetil L-carnitina ^[18]	409 (1 ECR)	⊕⊕⊖⊖ baixa
Aminoácidos de cadeia ramificada, coenzima Q10 e L-carnitina ^[20]	59 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊖ moderada
Óleo de coco da Praia ^[22]	60 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊖ moderada
Coenzima Q10 e vitamina E ^[19]	236 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊖ moderada
Chlorella Grânulo ^[21]	36 (1 ECR)	⊕⊕⊖⊖ baixa
Chlorella Extrato ^[21]	36 (1 ECR)	⊕⊕⊖⊖ baixa
Dieta de Redução de Fadiga ^[12]	30 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Legenda: ECR=ensaio clínico randomizado.

Alta qualidade: é improvável que outras pesquisas mudem nossa confiança na estimativa de efeito.

Moderada qualidade: é provável que outras pesquisas tenham um impacto importante na nossa confiança na estimativa de efeito e podem alterar a estimativa.

Baixa qualidade: é muito provável que outras pesquisas tenham um impacto importante na nossa confiança na estimativa de efeito e é provável que alterem a estimativa.

Muito baixa qualidade: somos muito incertos sobre a estimativa.

Discussão

Apesar da fadiga relacionada ao câncer ser um sintoma bastante frequente e persistente na população oncológica, ainda são escassos trabalhos que utilizem suplementos dietéticos para a redução da fadiga em pacientes com câncer de mama. Foi observado que o instrumento mais utilizado nos estudos para avaliação da fadiga foi o inventário breve de fadiga e que estudos que utilizaram o extrato de guaraná e dieta rica em alimentos integrais, ômega 3, frutas e vegetais apresentaram baixo risco de viés e alto nível de evidência em mulheres com câncer de mama.

O principal objetivo da avaliação da fadiga é a obtenção da história completa e detalhada, a fim de diferenciar suas causas no paciente com câncer. Várias escalas específicas, unidimensionais e multidimensionais, foram utilizadas para quantificação da fadiga [23], contudo nesta revisão apenas um trabalho não utilizou instrumento específico para avaliação da fadiga [22], e um estudo notificou a fadiga por meio do registro de efeitos favoráveis na condição física [21]. A literatura mostra que é possível identificar de maneira eficiente casos de fadiga clinicamente significativa, utilizando índices de triagem breve retirados de questionários genéticos como o Profile of Mood States (POMS). No mesmo trabalho foi demonstrado que o uso de apenas 2 ítems do Inventário de Sintomas de Fadiga foram capazes de identificar de maneira precisa a fadiga clinicamente significativa, contribuindo para diminuição do tempo de rastreamento desse sintoma em pacientes com câncer de mama [24].

A fadiga é um sintoma multifatorial, justificando o uso de múltiplas terapias para o seu controle. O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e o *Oncology Nursing Society* (ONS) recomendam exercícios físicos, intervenções psicológicas, terapia comportamental cognitiva, terapia da luz branca para melhora do sono e acompanhamento nutricional como intervenções não farmacológicas [2].

O uso de terapias complementares e integrativas para o tratamento e manejo de sintomas no câncer de mama tem sido frequentemente utilizados como alternativa ao tratamento médico convencional [25]. Uma revisão avaliou a força de recomendação, a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta, considerando potenciais vantagens e desvantagens, para o uso de terapias integrativas no câncer de mama. Foi observado que a suplementação com guaraná apresentou força de recomendação D, ou seja, desaconselhando sua utilização para o tratamento de fadiga [25]. Entretanto, na presente revisão a suplementação com guaraná apresentou alta qualidade da evidência pelo sistema GRADE, o que consiste na confiança na

informação utilizada em apoio a uma determinada recomendação. O guaraná possui propriedades psicoestimulantes atribuídas a cafeína, seus benefícios são evidentes no aprendizado, memória, desempenho, coordenação e estão relacionados a sua ação na vigília e fadiga [11].

Estudos com o fitoterápico ginseng, mostram que ele pode ser utilizado para a melhora da fadiga relacionada ao câncer e apresenta força de recomendação C, embora esse fitoterápico possa ser administrado em alguns indivíduos seletivamente, a conduta fica a critério do profissional pois há uma certeza moderada que o benefício da intervenção é pequeno [25]. No mesmo estudo, a suplementação de L-acetil-carnitina recebeu força de recomendação D, não sendo recomendada para controle de fadiga, pois há evidência moderada ou alta de que os danos são maiores que os benefícios.

A presente pesquisa mostrou resultados semelhantes sobre a L-acetil-carnitina isolada, apresentando baixa qualidade da evidência. Porém apresentou moderada qualidade da evidência com o uso da L-acetil-carnitina associada com aminoácido de cadeia ramificada e coenzima Q10, além da redução da fadiga global e do sentimento de fadiga após o período de intervenção [20]. A coenzima Q10 atua diretamente na geração de energia regulando a fosforilação oxidativa, contudo outros autores não observaram melhora da fadiga com suplementação de Coenzima Q10 associada a vitamina E após 24 semanas de intervenção [19].

Os produtos naturais são tradicionalmente utilizados por pacientes oncológicos. Em estudo com suplementação de óleo de coco, foi observado diminuição da média de fadiga após seis ciclos de quimioterapia em pacientes com câncer de mama. Acredita-se que o consumo de óleo de coco tenha aumentado a oferta energética preservando a função física, aumentando a qualidade de vida funcional e saúde global [22].

A medicina complementar alternativa vem sendo utilizada por pacientes com câncer e inclui produtos naturais como ervas, minerais ou partes de animais. Algas verdes como a Chlorella, tem sido utilizada como suplemento nutricional em indivíduos saudáveis e portadores de doenças, como o câncer. Estudos prévios mostraram boa atividade da Chlorella na melhora do sistema imune [21]. Na presente revisão a suplementação de grânulo de Chlorella e extrato de Chlorella, demonstrou redução da fadiga após 4 semanas de intervenção.

A terapia antineoplásica no câncer de mama pode causar impacto sobre o estado nutricional de pacientes, repercutindo negativamente no peso corporal, circunferência da cintura e na massa gorda. Essas alterações poderiam aumentar o risco de

complicações pós-operatórias e mortalidade [26]. Um estudo com 42 pacientes avaliou a relação entre fadiga, consumo alimentar e composição corporal em sobreviventes de câncer de mama. Foi observado associação positiva da fadiga com o percentual de gordura e associação inversa entre a ingestão de fibra dietética e carboidrato. No entanto, não foram observadas associações estatisticamente significantes entre os níveis de fadiga e composição corporal [27]. A associação de fatores dietéticos e níveis de fadiga corroboram com o estudo de Zick e colaboradores (2017) comprovando que uma dieta rica em alimentos integrais, ácidos graxos ômega 3, frutas e vegetais foram capazes de reduzir a fadiga em sobreviventes de câncer de mama.

Recentemente uma revisão abordou a utilização de fitoterápicos e suplementos nutricionais para o manejo de sintomas e efeitos adversos no câncer de mama. O estudo chamou atenção para o uso indiscriminado dessas terapias, pois não existem normas regulamentadoras claras para sua utilização. Fitoterápicos e suplementos dietéticos podem apresentar efeitos positivos e sinérgicos ou interagir negativamente com fármacos, podendo diminuir o efeito terapêutico do tratamento oncológico[28]. No presente estudo não foram relatados efeitos adversos graves associados ao uso dos suplementos pelos Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos ou por qualquer instrumento. Apenas 1 estudo com dieta não avaliou efeitos adversos [12].

Análise do risco de viés é uma ferramenta essencial para avaliação da qualidade metodológica de um estudo. Esta avaliação permite responder à questão da pesquisa de maneira apropriada, além da possibilidade de generalização e aplicação dos resultados do estudo[15]. Na presente revisão apenas dois trabalhos apresentaram baixo risco de viés para todas as categorias[12,17]. O tratamento indevido de vieses, pode repercutir negativamente na tomada de decisão em saúde. Com a presente revisão observou-se que os ensaios clínicos com suplementos dietéticos ainda carecem de informações detalhadas sobre métodos utilizados e que a presença de erros metodológicos compromete sua validade interna.

A revisão apresenta algumas limitações, e devido a escassez de estudos com suplementação para tratamento de fadiga em mulheres com câncer e a heterogeneidade das intervenções, não foi possível a realização de uma revisão sistemática com metanálise. Outra limitação é a quantidade de MESH termos utilizados, outros estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade podem não ter sido rastreados com a busca. Em contrapartida, como pontos positivos não houve restrição de período para a

busca dos trabalhos, foram utilizadas ferramentas específicas para análise de risco de viés e para o nível de evidência e por fim, foram considerados outros textos relevantes e da literatura cinza para a revisão.

Conclusão

Suplementos dietéticos ou dietas são pouco utilizados para o tratamento da fadiga em pacientes com câncer de mama e os resultados dessa revisão demonstraram que o extrato de guaraná e dieta rica em alimentos integrais, ômega 3, frutas e vegetais podem ser utilizados para o tratamento da fadiga relacionada ao câncer em pacientes com câncer de mama. Os estudos com estas intervenções apresentaram baixo risco de viés e as intervenções alta qualidade da evidência para o tratamento da fadiga na população estudada.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Padrões Éticos

Não se aplica.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências

1. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version (2002) In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65744/>. Acessado em 01 Dezembro de 2017
2. Network NCC Cancer-related fatigue: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.NCCN.org

(2017) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. Acessado em 01 Dezembro de 2017

3. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR (2007) Mechanisms of cancer-related fatigue. *The oncologist* 12:22-34. doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-22

4. Fernández-de-las-Peñas C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Laos C, Ambite-Quesada S, Díaz-Rodríguez L, Rivas-Martínez I, del Moral-Avila R, Arroyo-Morales M (2012) Influence of catechol-o-methyltransferase genotype (Val158Met) on endocrine, sympathetic nervous and mucosal immune systems in breast cancer survivors. *The Breast* 21: 199-203. doi: 10.1016/j.breast.2011.09.012

5. Thornton LM, Andersen BL, Blakely WP (2010) The Pain, Depression, and Fatigue Symptom Cluster in Advanced Breast Cancer: covariation with the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the sympathetic nervous system. *Health Psychol* 29: 333-7. doi: 10.1037/a0018836

6. Cruz FM, Lerner TG, Munhoz B, Fonseca F, Cubero D, del Giglio A (2013) Quimioterapia induz fadiga e aumenta TNF- α em pacientes com câncer de mama. *Rev Bras Oncol Clin* 9: 52-4

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

8. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, Verhagen CA, Rovers MM, Knoop H (2016) Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment a meta -analysis involving 12 327 breast cancer survivors *Annals of Oncology* 27: 965-74. doi: 10.1093/annonc/mdw099

9. Campos, MP, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A (2011) Cancer-related fatigue a review. *Rev Assoc Med Bras* 57: 206-14

10. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, Mohr D, Palesh OG, Peppone LJ, et al (2017) Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue A Meta-analysis. *JAMA Oncology* 3:961–968. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914.
11. De Oliveira CMP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FB, Del Giglio A (2011) Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med* 17: 505-12. doi: 10.1089/acm.2010.0571.
12. Zick SM, Colacino J, Cornellier M, Khabir T, Surnow K, Djuric Z (2017) Fatigue reduction diet in breast cancer survivors: a pilot randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 161: 299-310. doi: 10.1007/s10549-016-4070-y
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (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
14. Santos CMC, Pimenta, CAM, Nobre MRC (2007) A Estratégia Pico para a Construção da Pergunta de Pesquisa e Busca de Evidências. *Rev Latino-am Enfermagem* 15:508-511
15. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ (2013) Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 18: 38-44
16. 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
17. Albarnaz MD. Efetividade do Guaraná (*Paullinia Cupana*) para Manejo da Fadiga em Mulheres com Câncer de Mama em Quimioterapia: um ensaio clínico, duplo cego, randomizado (2017) Dissertação Universidade Federal de Goiás

18. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, et al (2013) Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Acetyl-L-Carnitine for the Prevention of Taxane-Induced Neuropathy in Women Undergoing Adjuvant Breast Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 31:2627-33. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8738
19. Lesser GJ, Case D, Stark N, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, Hansen L, Lew DL, Greenlee H, Fehrenbacher L, et al (2013) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral coenzyme Q10 to relieve self-reported treatment-related fatigue in newly diagnosed patients with breast cancer. *The journal of supportive oncology* 11: 31-42. doi: 10.1016/j.suonc.2012.03.003
20. Iwase S, Kawaguchi T, Yotsumoto D, Doi T, Miyara K, Odagiri H, Kitamura K, Ariyoshi K, Miyaji T, et al (2016) Efficacy and safety of an amino acid jelly containing coenzyme Q10 and L-carnitine in controlling fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a multi-institutional, randomized, exploratory trial (JORTC-CAM01). *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24: 637-46. doi: 10.1007/s00520-015-2824-4
21. Noguchi N, Maruyama I, Yamada A (2014) The influence of chlorella and its hot water extract supplementation on quality of life in patients with breast cancer. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 704619: 1-8. doi:10.1155/2014/704619
22. Law KS, Azman N, Omar EA, Musa MY, Yusoff NM, Sulaiman SA, Hussain NH (2014) The effects of virgin coconut oil (VCO) as supplementation on quality of life (QOL) among breast cancer patients. *Lipids Health Dis* 13: 139-146. doi: 10.1186/1476-511X-13-139
23. Ebede CC, Jang Y, Escalante CP (2017) Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. *Med Clin North Am.* 101: 1085-97. doi: 10.1016/j.mcna.2017.06.007.

24. Goedendorp MM, Jacobsen PB, Andrykowski MA (2016) Fatigue screening in breast cancer patients: identifying likely cases of cancer-related fatigue. *Psycho-oncology* 25: 275-81. doi: 10.1002/pon.3907
25. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D, et al (2017) Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA: a cancer journal for clinicians* 67: 194-232. doi: 10.3322/caac.21397
26. Limon-Miro AT, Lopez-Teros V, Astiazaran-Garcia H (2017) Dietary Guidelines for Breast Cancer Patients: A Critical Review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)* 8: 613-23. doi: 10.3945/an.116.014423
27. Guest DD, Evans EM, Rogers LQ (2013) Diet components associated with perceived fatigue in breast cancer survivors. *European journal of cancer care* 22: 51-9. doi: 10.1111/j.1365-2354.2012.01368
28. Lopes CM, Dourado A, Oliveira R (2017) Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. *BioMed research international* 2017: 1-43. doi:10.1155/2017/7207983

5. SEGUNDO ARTIGO

O manuscrito foi submetido ao periódico Nutrition Journal, com WEBQUALIS A2 na Medicina 2.

Efeito imunomodulador do óleo de coco de babaçu melhora a fadiga em pacientes com câncer de mama: ensaio clínico piloto randomizado

Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira¹;

Andréa Dias Reis²;

Surama do Carmo Sousa da Silva³;

Larissa de Lourdes Padilha Serra⁴;

Richard Diego Leite⁵;

Mayara Cristina Pinto da Silva⁶;

Mônica Virginia Viegas Lima-Aragao⁷;

Rosane Nassar Meireles Guerra⁸;

João Batista Santos Garcia⁹.

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

Autor Correspondente: Endereço: Rua Munim n 1, Quadra 4, Bloco 10, apto 104, Condomínio Vitré, Recanto Vinhais, São Luís-MA. CEP: 65070-017. BRASIL. E-mail: paulateixeiranutri@outlook.com.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade-Universidade Estadual de São Paulo-UNESP;

Endereço: Rua Roberto Simonsen, 305, Centro Educacional, Presidente Prudente - SP. CEP: 19060-900. BRASIL. E-mail: adr.dea@hotmail.com.

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

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

⁴ Departamento de Educação Física - Universidade Federal do Maranhão-UFMA;

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65065-545. BRASIL. E-mail: lariserra22@gmail.com.

⁵Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde - Universidade Federal do Maranhão-UFMA;

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

⁶Laboratório de Imunofisiologia da Universidade Federal do Maranhão;

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

⁷Laboratório de Imunofisiologia da Universidade Federal do Maranhão;

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

⁸Laboratório de Imunofisiologia da Universidade Federal do Maranhão;

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

⁹Disciplina de Anestesiologia, Dor e Cuidados Paliativos- Universidade Federal do Maranhão;

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

Resumo

Contexto: A fadiga é o sintoma mais relatado por pacientes com câncer e é decorrente de uma variedade de mecanismos, destacando mediadores inflamatórios e ativação do sistema imune. Dentre os tratamentos, as intervenções dietéticas, tais como suplementação de substâncias anti-inflamatórias e imunomoduladoras são utilizadas. No presente estudo, investigamos o efeito do óleo de babaçu na fadiga, qualidade de vida, depressão e a concentração de marcadores inflamatórios e imunológicos na saliva em pacientes com câncer de mama.

Métodos: Ensaio clínico piloto randomizado, com 44 pacientes em tratamento antineoplásico. As pacientes foram divididas em três grupos: grupo babaçu (GB), grupo óleo de coco (GOC) e grupo controle (GC). O GB recebeu suplementação de óleo de babaçu, o GOC recebeu suplementação de óleo de coco e o GC que não recebeu suplementação. As variáveis analisadas foram fadiga pela Escala de Fadiga de Piper-Revisada, qualidade de vida pelo EORTH QLQ-30, depressão pelo Inventário de Depressão de Beck, TNF- α , IL-6 e IgA salivar por ELISA.

Resultados: Houve redução no escore de Fadiga no GB, no escore total, na dimensão comportamental e afetiva em relação ao GC após 12 semanas. A qualidade de vida melhorou na escala funcional no GB. Não houve mudança na depressão em nenhum dos grupos avaliados. Houve aumento de TNF- α no GOC e no GC não sendo observado no GB, porém houve diminuição da IL-6 no GB. A IgA aumentou no GB e no GOC, e diminuiu no GC.

Conclusões: A suplementação de óleo de coco com babaçu foi eficaz na redução da fadiga e melhora na qualidade de vida comportamental em pacientes com câncer de mama, atividade provavelmente associada ao efeito imunomodulador do óleo de babaçu sobre TNF- α , IL-6 e IgA. Estas descobertas preliminares indicam que o óleo de babaçu pode ser útil como suplemento para a redução da fadiga relacionada ao câncer nesta população.

Registro do Ensaio: Este ensaio foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (número U1111-1201-7495). Em 10 de setembro de 2017 – Registrado Retrospectivamente.

Palavras-chave: Neoplasia da Mama. Fadiga Relacionada ao Câncer. Qualidade de Vida. Suplementos Dietéticos. Citocinas. Gorduras.

Abstract

Background: Fatigue is the symptom most commonly reported by cancer patients and is due to a variety of mechanisms, including inflammatory mediators and immune system activation. Among the treatments, dietary interventions, such as supplementation with anti-inflammatory substances, were used. In the current study, we investigate the effect of babassu oil on fatigue, quality of life, depression and the concentration of inflammatory markers in saliva in breast cancer patients.

Methods: A pilot, randomized clinical trial including 44 patients with breast cancer who underwent antineoplastic treatment. The patients were divided into three groups: the babassu group (BG), treated with babassu oil; the coconut oil group (COG), received supplementation with coconut oil and the control group (CG) did not receive any supplementation. The analysed variables were fatigue (Piper Fatigue Scale), quality of life (Cancer Core Quality of Life Questionnaire), depression (Beck Depression Inventory), TNF- α , IL-6 and salivary IgA (Immunoabsorbent Assay – ELISA).

Results: A statistically significant improvement was observed in the BG with respect to the fatigue scale in the total score, behavioural and affective dimension compared to the

COG and CG. The quality of life improved according to the functional scale in the BG. No significant change was observed in depression in any of the groups. A significant increase was found in the levels of TNF- α in the COG and CG, but this increase was not observed in the BG; however, a decrease in IL-6 was seen in the BG. IgA was increased in both the BG and COG and was decreased in the CG.

Conclusions: Babassu coconut oil supplementation was effective in reducing the fatigue and to improving behavioural quality of life among patients with breast cancer, activity probably associated to the immunomodulatory effect of babassu coconut oil on TNF- α , IL-6, and IgA. These preliminary findings indicate that babassu oil could be a useful as a supplement to reduced cancer-related fatigue in this population.

Trial Registration: This trial was registered at Brazilian Registry of Clinical Trials as (number U1111-1201-7495). Registered 10 September 2017 - Retrospectively registered.

Keywords: Breast neoplasm. Cancer-related fatigue. Quality of life. Dietary supplements. Cytokines. Fats.

Introdução

O câncer é um problema de saúde pública global e as transições demográficas e epidemiológicas apontam estimativas cada vez maiores de número de casos. Até 2025 são esperados mais de 20 milhões de novos casos, principalmente em países de baixa e média renda[1]. Os dados do Instituto Nacional de Câncer apontam a neoplasia de mama como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro que acomete as mulheres[2].

O diagnóstico da doença determina repercussões fisiológicas negativas e o seu tratamento pode levar a morbidade física, psicológica, e conseqüentemente mudanças na vida social e limitações na capacidade de executar atividades diárias[3]. Os tratamentos para o câncer de mama incluem: cirurgia e radioterapia para tratamento loco-regional, e quimioterapia e hormonioterapia para tratamento sistêmico[4]. Essas terapias podem determinar efeitos adversos, como fadiga, dor, redução da massa muscular, ganho de peso, falência ovariana, diminuição da densidade mineral óssea, embolia pulmonar, trombose venosa, artralgia, fraturas, eventos cardíacos, hiposalivação e outros[5-9].

A fadiga é o sintoma mais relatado por pacientes com câncer podendo estar presente antes da terapia antineoplásica, contudo geralmente aumenta durante o

tratamento[10]. A prevalência deste sintoma é estimada em 25% a 99% dos pacientes [11], sendo incapacitante principalmente nos casos onde há ocorrência de metástase [12,5]. É uma importante causa de sofrimento, ocasionando prejuízo à qualidade de vida em diferentes neoplasias, além de ser um dos sintomas mais relatados por sobreviventes de câncer de mama [13,14].

A fadiga relacionada ao câncer (FRC) é decorrente de uma variedade de mecanismos que podem contribuir para seu desencadeamento dentre eles mediadores inflamatórios, de estresse e ativação do sistema imune[15]. Maiores concentrações de marcadores de inflamação como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são observados em sobreviventes de câncer de mama com fadiga persistente [16].

Não há consenso para o tratamento da fadiga, algumas terapias são empregadas, dentre elas podemos destacar: exercícios físicos, intervenções psicossociais e comportamentais, medidas para melhora da qualidade do sono e intervenções dietéticas, tais como suplementação de substâncias anti-inflamatórias e imunomoduladoras[17].

O babaçu é o nome genérico da *Attalea speciosa* ou *Orbignya phalerata* Mart, uma palmeira da família da Arecaceae, típica da região Norte e Nordeste do Brasil, região amazônica e pré-amazônica[18,19]. Popularmente, produtos derivados do babaçu vêm sendo utilizados há muitas gerações no tratamento de gastrites, feridas de pele, inflamações e cólicas menstruais[20]. Foram demonstrados efeitos antinociceptivos [21], anti-inflamatórios[22], antioxidantes[23], ativadores de macrófagos[24], atividade antimicrobiana e imunomoduladora[25].

O óleo de coco babaçu é rico em ácido láurico, que é um triglicerídeo de cadeia média com 12 átomos de carbono, que além do óleo de coco babaçu, está presente em boas concentrações no óleo de coco (*Cocos nucifera* L.) e no leite materno, e possui várias propriedades terapêuticas atribuídas a sua utilização[26-28]. Especificamente o babaçu, possui uma quantidade de ácido láurico superior a 40% da sua composição[19].

Ensaio que utilizaram o óleo de coco (*Cocos nucifera* L.), evidenciaram aumento do colesterol de alta densidade (HDL-c), diminuição da circunferência da cintura e índice de massa corporal em pacientes cardiopatas e mulheres com obesidade abdominal[29,30]. Especificamente em pacientes com câncer de mama, a suplementação de 20 ml de óleo de coco extravirgem, trouxe melhora da qualidade de vida, imagem corporal, perspectiva de futuro e da função sexual após 6 ciclos de tratamento quimioterápico[31].

No entanto, até o presente momento não foram encontrados estudos que utilizassem o óleo de coco babaçu como suplementação alimentar para melhora da fadiga em pacientes com câncer de mama. Diante das intercorrências relacionadas ao desenvolvimento e tratamento do câncer de mama e dos benefícios evidenciados na literatura com utilização das gorduras láuricas presente no óleo de coco babaçu, hipotetizou-se que a suplementação de óleo de coco babaçu irá reduzir a fadiga de pacientes com câncer de mama. O objetivo primário deste trabalho foi avaliar o efeito da suplementação de óleo de coco babaçu na fadiga de pacientes com câncer de mama. O estudo ainda investigou o efeito da suplementação sobre as variáveis qualidade de vida, depressão, marcadores inflamatórios e imunológicos nessa população.

Métodos

Tipo de Estudo

Ensaio clínico piloto, randomizado e controlado de acordo com as diretrizes do Consort [32].

Período e local do estudo

O estudo foi desenvolvido de outubro de 2016 até outubro de 2017 no Hospital do Câncer Aldenora Bello-Fundação Antônio Jorge Dino São Luís, Maranhão, Brasil.

Amostra e critérios de elegibilidade

Participaram deste estudo pacientes com câncer de mama e adotou-se como critérios de elegibilidade, indivíduos do sexo feminino, com faixa etária 30 a 59 anos, em tratamento oncológico (quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia e/ou cirurgia), em qualquer estágio da doença e residentes em São Luís-Maranhão. Os critérios de não inclusão foram gravidez, incapacidade de comunicação verbal, presença de doença de vias biliares e recusa em participar do estudo. Foram excluídas as pacientes que apresentaram possíveis complicações ou não toleraram a suplementação durante a pesquisa.

Cálculo amostral, cegamento, randomização e alocação

Foi realizado um cálculo amostral com referência nos resultados do estudo de Law et al (2014) [31]. Adotou-se um nível de significância de 5%, poder de 80% e uma desistência estimada em 20%, obteve-se o resultado de 16 pacientes em cada grupo. As pacientes elegíveis para o estudo foram alocadas de acordo com o tratamento e divididas em 3 grupos. Foi recrutado um número maior de mulheres para a pesquisa, totalizando 20 em cada grupo.

Por se tratar de um ensaio clínico não farmacológico, o estudo não foi duplo cego, contudo foi cego quanto aos desfechos. O código de randomização foi gerado por computador em blocos de tamanho 5 pelo bioestatístico do estudo. Os primeiros 5 números sorteados pelo programa foram alocados para o grupo intervenção 1, os outros 5 participantes para o grupo intervenção 2 e os 5 seguintes para o grupo controle. Este procedimento foi repetido até que todas as pacientes fossem designadas para seus respectivos grupos.

Intervenção

As pacientes foram recrutadas e avaliadas no período basal (T0), sendo divididas em três grupos: Grupo Babaçu (GB) que recebeu suplementação via oral com óleo de coco babaçu, 10ml duas vezes ao dia (almoço e jantar), Grupo Óleo de Coco (GP) que recebeu suplementação de óleo de coco extravirgem (*Cocos nucifera L.*), 10ml duas vezes ao dia (almoço e jantar) e o grupo controle (GC), que não recebeu suplementação. Os três grupos continuaram com o tratamento oncológico hospitalar (quimioterapia, radioterapia e/ou hormonioterapia). A reavaliação ocorreu após 12 semanas de intervenção (T1).

Foi utilizado o óleo de coco babaçu obtido da Cooperativa de Produtores de Azeite, Hortaliças e Farinhas Sabores de Arapapa, Alto Alegre do Pindaré, Maranhão e o óleo de coco da praia extravirgem da marca COPRA Indústria Alimentícia Ltda, Maceió, Alagoas, que foi adquirido de um distribuidor local. A composição dos óleos segue conforme a tabela 1.

Tabela 1. Composição de ácidos graxos dos óleos.

	Ácidos Graxos (%/100)	
	Óleo de Babaçu ^a	Óleo de Coco ^b
Caprílico (C8:0)	0,52	7,0
Cáprico (C10:0)	2,32	6,0
Láurico (C12:0)	52,0	48,0
Mirístico (C14:0)	16,58	19,0
Palmítico (C16:0)	8,63	9,0
Esteárico (18:0)	3,14	3,0
Oléico(C18:1)	15,13	8,0

^a [33]^b [29]

Diariamente as pacientes eram contactadas via telefone (mensagem de texto e/ou mensagem via aplicativo de celular de maneira individual) para lembrar da ingestão e registro da suplementação na ficha, tais como a não ingestão e ocorrência de possíveis efeitos adversos ou sintomas que poderiam ser decorrentes do uso do suplemento ou do tratamento oncológico. As pacientes foram orientadas a não mudarem seus hábitos alimentares e de atividade física durante o período do estudo.

Além de questionários validados foi utilizado no estudo uma ficha de anamnese, onde constavam dados da história clínica, variáveis sociais, demográficas e medidas antropométricas como idade, peso corporal e estatura. Foram obtidos dos prontuários (eletrônico e físico) dados específicos da história do câncer.

Desfecho Primário

Fadiga

A fadiga foi avaliada pela Escala de Fadiga de Piper-Revisada (EFP-R), instrumento multidimensional composto de 22 itens, que avalia maior número de

dimensões do sintoma e são distribuídos nas seguintes dimensões: comportamental, afetiva e sensorial/psicológica ou sensorial/cognitiva/emocional. O escore total das dimensões da EFP-R foram avaliados pela média dos itens respectivos. O escore de cada questão varia de 0 a 10, onde 0 corresponde sem fadiga e 10 a pior fadiga possível [34].

Desfechos Secundários

Qualidade de Vida

A Qualidade de Vida foi avaliada pelo questionário European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Questionário multidimensional, e autoadministrado contituido de 30 questões relacionadas as escalas: funcionais, de sintomas e o estado de saúde global. A classificação é feita por transformação linear com um escore que varia de 0 a 100. Na escala funcional e global quanto maior o escore melhor a qualidade de vida e, na escala de sintomas, quanto maior o escore, pior a qualidade de vida [35,36].

Depressão

Para avaliação da Depressão foi utilizado o Inventario de Depressão de Beck. O instrumento é composto por 21 questões que indicam sintomas cognitivos e somáticos indicadores de depressão, tendo como resultados: nível de depressão mínimo (0-11); leve (12-19); moderado (20-35) e grave (36-63) [37].

Marcadores Biológicos

Os marcadores biológicos foram coletados com as pacientes sob jejum de 2 horas e após lavarem a boca com água filtrada, foi coletado aproximadamente 2ml de saliva estimulada com auxílio de sialogogos mecânicos. As pacientes foram orientadas a mastigarem o sialogogo por 10 a 15 minutos antes do início da coleta. As amostras foram transportadas ao laboratório e foram centrifugadas e armazenadas a -20°C para posterior análise.

Os marcadores inflamatórios analisados foram TNF- α e IL-6, através de conjuntos de reagentes imunológicos disponíveis comercialmente, seguindo todo o protocolo conforme certificado de análise (eBioscience®, San Diego, CA, USA). A imunoglobulina A (IgA) foi utilizada como marcador de imunidade utilizando reagentes disponíveis no mercado (Sigma®). Todas as dosagens foram determinadas pelo método Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e quantificadas por método colorimétrico em espectrofotômetro (Spectramax® Pro5, Molecular Devices, Brasil). As amostras das pacientes foram testadas em duplicada e as concentrações de citocinas e IgA foram determinadas utilizando as curvas-padrão previamente estabelecidas com quantidades conhecidas das citocinas e anticorpos, respectivamente.

Análise Estatística

Inicialmente foi empregado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição dos dados obtidos. Os dados paramétricos foram expressos por média e desvio-padrão e, para análise inferencial desses dados, foi utilizado o teste T pareado. Para análise entre os grupos foi utilizado o teste de Anova Oneway independente com post hoc de Bonferroni. Os dados que não assumiram pressupostos de normalidade foram expressos por mediana, primeiro (Q1) e terceiro quartil (Q3), sendo utilizado o teste de Wilcoxon para comparação das médias intra grupo e, para análise entre os grupos e variáveis ordinais foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Nas variáveis nominais e dicotômicas foi utilizado o teste do Qui Quadrado. Toda a análise estatística foi realizada no software Stata versão 14.0 adotando-se um α de 5%.

Resultados

Foram contactadas 69 pacientes e destas, 60 foram divididas em três grupos, sendo 20 alocadas no GB, 20 no GOC e 20 no GC. Quarenta e quatro pacientes concluíram as 12 semanas de intervenção. A figura 1 mostra o fluxograma com as exclusões, perdas, motivos para interrupção da suplementação e total de pacientes para análises.

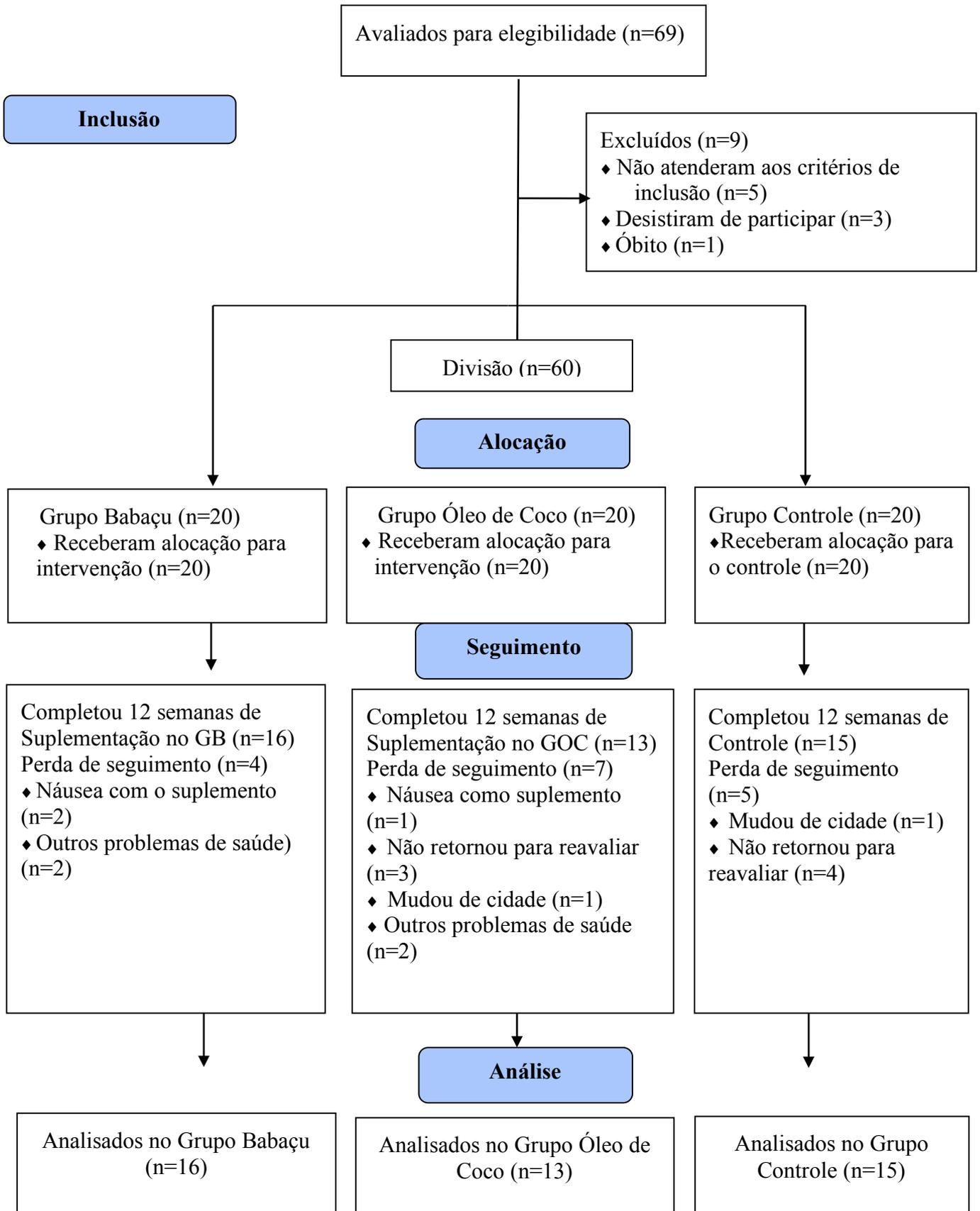


Figura 1. Fluxograma Consort.

As características antropométricas, peso e estatura, tal como as características sociais, escolaridade, situação conjugal, renda e raça não mostraram diferença entre os grupos. O tempo de diagnóstico, estadiamento do tumor, tipo de tratamento, status do receptor hormonal e presença de xerostomia não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o que demonstra homogeneidade da amostra (tabela 2).

Tabela 2. Características antropométricas, sociais, biológicas e clínicas de pacientes com neoplasia mamária (n=44).

Variáveis	GB	GOC	GC	p valor
Idade^a (anos)	47;6	43;5	47;9	0,2979
Peso (kg)	64,48;8,65	66,25;10,27	65,82;8,95	0,8625
Estatura^a (m)	1,53;0,07	1,56;0,06	1,57;0,07	0,3516
Escolaridade^b n (%)				0,2082
Fundamental	3 (18,75)	0	1 (6,67)	
Médio	11 (68,75)	12 (92,31)	9 (60)	
Superior	2 (12,50)	1(7,69)	5(33,33)	
Situação^c Conjugal				0,707
Solteira	8 (50)	4 (30,77)	7(46,67)	
Casada	8 (50)	8 (61,54)	7(46,67)	
Separada	0	1 (7,69)	1(6,67)	
Renda^b				0,0781
Até 2 SM	14 (87,50)	7(53,85)	8(53,33)	
≥3SM	2(12,50)	6(46,15)	7(46,67)	
Raça^c				0,774
Parda	11(68,75)	7(53,85)	9 (60)	
Negra	4 (25)	3(23,08)	4(26,67)	
Branca	1(6,25)	3(23,08)	2(13,33)	
Tempo do diagnóstico^a (anos)	1,7;1,3	1,7;0,8	2,3;2,2	0,4927
Estadiamento do tumor^b n (%)				0,3985
Grau I	2(12,50)	2(15,38)	2(13,33)	
Grau II	6(37,50)	8(61,54)	6(40)	
Grau III	8(50)	3(23,08)	6(40)	
Grau IV	0	0	1(6,67)	
Tratamento^c				0,613
Quimioterapia	3(18,75)	1(7,69)	3(20)	
Radioterapia	0	1(7,69)	1(6,67)	
Hormonioterapia	7(43,75)	9(69,23)	9(60)	
Combinado	5(31,25)	2(15,38)	1(6,67)	
Outro	1(6,25)	0	1(6,67)	

Receptor Hormonal^c				0,550
Sim	12(75)	11(84,62)	10(66,67)	
Não	4(25)	2(15,38)	5(33,33)	
Presença de Xerostomia^c				0,593
Sim	5(31,25)	4(30,77)	7(46,67)	
Não	11(68,75)	9(69,23)	8(53,33)	

Legenda: GB=Grupo Babaçu (n=16); GOC=Grupo Óleo de Coco (n=13); GC=Grupo Controle (n=15); a = Anova oneway para amostras independentes b=Kruskal-Wallis; c= Qui Quadrado; Dados expressos por média; desvio-padrão e frequências absolutas e relativas.

As participantes não apresentaram mudança significativa ($p \leq 0,05$) no peso corporal: GB (pré=64,48;8,65 e pós=64,83;8,86), GOC (pré=66,25;10,27 e pós 66,09;9,83) e GC (pré=65,82;8,95 e pós 66,27;9,10), após as 12 semanas de intervenção.

A fadiga mostrou redução no GB no escore total após 12 semanas de intervenção e em relação ao GC (tabela 3) e na avaliação por dimensão foi observado redução na dimensão comportamental e afetiva após 12 semanas de intervenção e em comparação com o GC. Não houve modificação da fadiga na dimensão sensorial/psicológica em nenhum dos grupos (tabela 4).

Foi observada melhora da qualidade de vida na escala funcional no GB com após 12 semanas de suplementação, porém a mesma diferença não foi observada em relação ao GOC e GC no mesmo período. As escalas de sintomas e saúde global não mostraram diferenças em nenhum dos grupos avaliados (tabela 5).

Os sintomas depressivos não mostraram diferença estatisticamente significativa nos grupos após 12 semanas de intervenção (tabela 6).

Os valores de TNF- α no GOC e GC apresentaram aumento após 12 semanas de intervenção na comparação intra grupos. Entre os grupos, o GOC mostrou aumento em relação ao GB após o mesmo período de intervenção ($p=0,0043$). No GB houve diminuição do TNF- α de 132,85 para 125,93, porém sem significância estatística. Na análise da IL-6 houve diminuição estatisticamente significativa no GB após o período de suplementação, contudo na comparação entre os grupos não foi observado diferença. Foi observado aumento significativo de IgA nos grupos GB e GOC enquanto houve diminuição no GC, também estatisticamente significativa (tabela 7).

Os efeitos adversos mais relatados foram náuseas, vômitos e diarreia, contudo não houve diferença estatisticamente significativa no número total de efeitos adversos ($p=0,8796$), demonstrando boa tolerância ao suplemento (tabela 8).

Tabela 3. Escore total da Fadiga de pacientes com câncer de mama que receberam suplementação com babaçu ou óleo de coco (n=44).

Variáveis	GB		Intra ^a grupo	GOC		Intra ^a grupo	GC		Intra ^a grupo	Entre grupos ^b	
	Pré	pós		pré	pós		pré	Pós		pré	pós
Fadiga Total	3,99;2,94	2,20;1,82	0,0300*	3,40;2,52	3,24;2,10	0,8236	5,03;2,44	4,32;2,66	0,1727	0,2673	0,0380**

Legenda: GB=Grupo Babaçu (n=16); GOC=Grupo Óleo de Coco (n=13); GC=Grupo Controle (n=15); a= Teste T pareado; b=Anova Oneway para amostras independentes; *=Diferença estatisticamente significante após 12 semanas de intervenção; **= Diferença estatisticamente significante entre o GB e GC após 12 semanas de intervenção; Dados expressos por média; desvio-padrão.

Tabela 4. Avaliação da Fadiga por dimensão de pacientes com câncer de mama que receberam suplementação com babaçu ou óleo de coco (n=44).

	Fadiga Comportamental	Intra grupo ^a	Entre grupos ^b	Fadiga Afetiva	Intra grupo ^a	Entre grupos ^b	Fadiga Sensorial/ Psicológica	Intra grupo ^a	Entre grupos ^b
		p	P		P	p		P	p
GB									
pré	4,13;3,15	0,0335*	0,5857	4,5;3,77	0,0088*	0,1615	3,35;2,99	0,6303	0,2648
pós	2,22;1,66			1,74;2,74			2,98;1,95		
GOC									
pré	3,60;2,40	0,5386		3,63;3,89	0,8566		2,97;2,67	0,7157	
pós	3,18;2,66			3,36;3,46			3,18;3,31		
GC									
pré	4,22;3,07	0,7251		6,24;3,61	0,0749		4,64;2,79	0,0922	
pós	4,45;2,67			4,86;3,13			3,66;3,10		

Legenda: GB=Grupo Babaçu (n=16); GOC=Grupo Óleo de Coco (n=13); GC=Grupo Controle (n=15); Comp.= Comportamental; Sensor/Psico= Sensorial; a= Teste T pareado; b=Anova Oneway para amostras independentes com post hoc de bonferroni; *=Diferença estatisticamente significante após 12 semanas de intervenção; **= Diferença estatisticamente significante entre o GB e GC após 12 semanas de intervenção; Dados expressos por média; desvio-padrão.

Tabela 5. Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com câncer de mama que receberam suplementação com babaçu ou óleo de coco (n=44).

	Escala Funcional	Intra grupo ^a	Entre grupos ^b	Escalas Sintomas	Intra grupo ^a	Entre grupos ^b	Escala Global	Intra grupo ^a	Entre grupos ^b
		p	p		p	P		p	p
GB									
pré	72,5;19,50	0,1870	0,0963	28,04;18,78	0,1814	0,5512	76,56;19,05	0,7275	0,3027
pós	76,25;19,98		0,0469**	21,79;16,61		0,1549	74,47;17,86		0,2123
GOC									
pré	77,43;14,84	0,9151		22,87;14,82	0,2894		73,07;20,45	0,2811	
pós	77,09;14,80			19,13;12,88			80,12;15,41		
GC									
pré	62,07;20,95	0,8948		30,25;19,70	0,8665		65,55;20,13	0,8887	
pós	61,77;18,80			29,74;14,81			66,66;25		

Legenda: GB=Grupo Babaçu (n=16); GOC=Grupo Óleo de Coco (n=13); GC=Grupo Controle (n=15); a= Teste T pareado; b=Anova Oneway para amostras independentes com post hoc de bonferroni; **= Diferença estatisticamente significante após 12 semanas de intervenção, contudo não foi possível identificar entre quais grupos houve a diferença; Dados expressos por média;desvio-padrão.

Tabela 6. Escores de depressão de pacientes com câncer de mama que receberam suplementação com babaçu ou óleo de coco (n=44).

Variáveis	GB		Intra ^a grupo	GOC		Intra ^a grupo	GC		Intra ^a grupo	Entre grupos ^b	
	Pré	pós		pré	pós		pré	pós		pré	pós
Depressão	10,87;5,01	9,31;7,69	0,3895	10,46;6,97	8,76;7,01	0,2926	11,2; 5,84	11,6;4,74	0,7675	0,9474	0,4796

Legenda: GB=Grupo Babaçu (n=16); GOC=Grupo Óleo de Coco (n=13); GC=Grupo Controle (n=15); a= Teste T pareado; b=Anova Oneway para amostras independentes; Dados expressos por média; desvio-padrão.

Tabela 7. Análise do TNF- α , IL-6 e IgA de pacientes com câncer de mama que receberam suplementação com babaçu ou óleo de coco (n=44).

Variáveis	GB		Intra grupo	GOC		Intra grupo	GC		Intra grupo	Entre Grupos	
	pré	pós		Pré	pós		pré	pós		pré	Pós
TNF-α^{a,b} (pg/ml)	132;85	125;93	0,8623	111;32	237;75	0,0001*	81;37	187;84	0,0012*	0,0670	0,0043**
IL-6^{c,d} (pg/ml)	25 (0-80)	0 (0-8,5)	0,0383*	10 (0-71)	0 (0-81)	0,8849	16 (0-320)	0 (0-0)	0,1483	0,6558	0,8162
IgA^{a,b} (mg/dl)	307;87	437;197	0,0145*	234;65	304;109	0,0403*	346;52	265;92	0,0086*	0,0006⁺	0,0050***

Legenda: GB=Grupo Babaçu (n=16); GOC=Grupo Óleo de Coco (n=13); GC=Grupo Controle (n=15); a= Teste T pareado; b=Anova Oneway para amostras independentes com post hoc de bonferroni; c=Teste de Wilcoxon; d=Kruskal-Wallis;*=Diferença estatisticamente significante após 12 semanas de intervenção;*=Diferença estatisticamente significante entre GOC e GB; += Diferença estatisticamente significante no período basal entre GB e GOC, e GOC e GC; ***= Diferença estatisticamente significante entre GB e GC; Dados expressos por média;desvio-padrão, primeiro (Q1) e terceiro quartil (Q3).

Tabela 8. Efeitos adversos em pacientes com câncer de mama durante 12 semanas de acompanhamento (n=44).

	GB	GOC	GC	p
Náusea	3	1	2	0,8796
Vômito	2	4	3	
Constipação	0	1	3	
Diarréia	4	2	0	
Insônia	0	0	3	
Sonolência	0	0	1	
Tontura	0	3	3	
Cefaléia	2	1	0	
Dor no estômago	1	1	0	
Total	12	13	15	

Legenda: GB=Grupo Babaçu (n=16); GOC=Grupo Óleo de Coco (n=13); GC=Grupo Controle (n=15).

Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram que 12 semanas de suplementação de óleo de coco babaçu foi capaz de reduzir a fadiga total, comportamental e afetiva no grupo babaçu em relação ao grupo óleo de coco e ao controle. Os valores de TNF- α foram mantidos no grupo babaçu, enquanto houve aumento deste marcador inflamatório nos outros grupos. A suplementação foi capaz de diminuir a IL-6 no grupo babaçu e observou-se aumento da IgA salivar no grupo babaçu e no grupo óleo de coco. Essas mudanças ocorreram independentemente do peso corporal, já que nenhum dos três grupos tiveram mudança no peso corporal durante o período do estudo. Não foram encontrados estudos que utilizassem óleo de coco babaçu no manejo da fadiga em pacientes com câncer ou em qualquer outra população.

São poucos os estudos que utilizaram suplementos dietéticos para o tratamento da fadiga relacionada ao câncer. Contudo algumas substâncias têm sido utilizadas e têm apresentado resultados promissores. Estudo crossover com suplementação de 50mg de extrato de guaraná mostrou melhora estatisticamente significativa da fadiga em relação ao placebo. Tal benefício pode ter sido alcançado devido alto teor de taninos e saponinas presentes nos frutos dessa planta, com reconhecida atividade antioxidante[15].

Um estudo piloto e randomizado com 30 sobreviventes de câncer de mama mostrou que uma dieta rica em nutrientes antioxidantes, anti-inflamatórios e fibras foi capaz de melhorar a fadiga e a qualidade do sono após 12 semanas de tratamento, em

comparação com um grupo controle de atenção em saúde[38]. Zick et al, 2013 testaram se diferentes grãos e vegetais estavam mais associados com a fadiga do que outros, e mostrou que apenas grãos integrais, tomates, vegetais diversos e vegetais verde escuros foram associados a diminuição da fadiga[39].

Estes resultados reforçam a hipótese de que a fadiga relacionada ao câncer pode ser causada por mecanismos ligados a inflamação gerada pela doença. Neste contexto, a utilização de compostos que modulem o processo inflamatório e resposta imune, como encontrados nas gorduras láuricas, presente no coco babaçu, poderia trazer melhora da fadiga em pacientes com câncer de mama como demonstrado no presente estudo.

As gorduras láuricas têm sido amplamente utilizadas em diversas populações como promotora de benefícios à saúde[40,29]. Um estudo recente demonstrou a ação inibitória do ácido láurico no crescimento de células de tumores de mama e endométrio, além de estimular apoptose dessas células. Mostrou alta especificidade a células malignas, não alterando o crescimento das células normais da mama, evidenciando ação direta deste composto no câncer[26].

Outro possível mecanismo associado a gênese da fadiga relacionada ao câncer seria a desregulação da produção de adenosina trifosfato (ATP). Essa desregulação causaria diminuição da força muscular e conseqüentemente, fadiga física[15]. No presente estudo, o ácido láurico do óleo de coco babaçu, pode ter contribuído para a formação de corpos cetônicos, que são convertidos em Acetil-CoA no tecido muscular e utilizados como fonte de energia[27], levando a redução da fadiga.

A fadiga é um dos fatores que mais reduzem a disposição e força de trabalho, impactando diretamente no retorno dos pacientes a vida produtiva após o tratamento do câncer[41]. Este sintoma pode ainda estar relacionado com diminuição da qualidade de vida, depressão[42], e prejuízo do sono[43], portanto seu rastreamento e manejo devem ser cuidadosos.

A qualidade de vida é um aspecto bastante acometido em pacientes em tratamento e sobreviventes do câncer. Os resultados do presente estudo mostraram melhora da qualidade de vida na escala funcional no grupo que usou babaçu após 12 semanas de suplementação na comparação com o grupo que usou óleo de coco da praia e o grupo controle. Essa escala está relacionada com a capacidade física, desempenho de papel, função emocional, cognitiva e social da vida das pacientes, que em geral estão afetados durante o tratamento do câncer.

Um estudo na Malásia com 60 mulheres no início da quimioterapia que receberam 20ml de óleo de coco virgem mostrou melhora significativa na escala funcional e escala de saúde global em comparação com o controle[31]. Estes resultados da escala funcional corroboram com os achados da presente pesquisa, contudo apenas no grupo que recebeu o óleo de babaçu, pois estes efeitos não foram observados no grupo que recebeu óleo de coco da praia. Entretanto, é importante ressaltar que no presente estudo foram utilizados múltiplos tratamentos para o câncer e na pesquisa da Malásia foram incluídas apenas pacientes em uso de quimioterápico.

A depressão é outro sintoma presente em pacientes com câncer de mama. Estudos com outros suplementos naturais também não mostraram diminuição de sintomas depressivos assim como no presente trabalho[44,15]. O estudo de Campos et al. (2011), com mulheres com câncer de mama em quimioterapia, não evidenciou melhora na ansiedade e depressão após 21 dias de uso de guaraná. De maneira semelhante, Iwase et al. (2015), suplementou mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico com Inner Power®, suplemento a base de aminoácidos de cadeia ramificada, coenzima Q10 e L-carnitina, e também não observou mudanças nos sintomas depressivos[44].

A inflamação no câncer está relacionada a mediadores químicos como o TNF- α . Quando esta citocina é administrada em doses elevadas em modelos experimentais de câncer, pode causar destruição seletiva de vasos sanguíneos tumorais levando a necrose hemorrágica. No entanto, em microambiente tumoral pode atuar como promotor endógeno do crescimento do tumor[45]. A IL-6 é outra citocina bastante aumentada no microambiente tumoral sendo atribuídas a ela várias características observadas no câncer, incluindo apoptose, proliferação, angiogênese, invasividade e metástase[46]. Níveis elevados de IL-6 e TNF- α tem sido associado a presença de fadiga em sobreviventes de câncer de mama[16].

No presente estudo observou-se que após 12 semanas de suplementação houve aumento estatisticamente significativo do TNF- α no grupo que recebeu óleo de coco da praia e no controle, apresentando uma tendência a redução no grupo babaçu, porém sem significância estatística. Esses resultados sugerem que o óleo de babaçu possui algum composto que inibe o aumento da expressão dessa citocina, o que pode contribuir para redução da fadiga, como já descrito anteriormente. Esse resultado surpreendente demonstra uma modulação diferente sobre o TNF- α . Apesar do óleo de coco da praia ser fonte de ácido láurico, não apresentou a mesma resposta que o óleo de babaçu. Os

resultados da presente pesquisa mostraram ainda uma diminuição significativa da IL-6 salivar no grupo babaçu após 12 semanas, o que evidencia boa atuação do óleo de babaçu sobre esta citocina, contribuindo para redução da inflamação e consequentemente da fadiga.

A IgA é a principal imunoglobulina presente em secreções como saliva, muco, lágrimas e colostro, e possui importante papel na proteção das mucosas[47]. No paciente oncológico, levando em consideração a sua função protetora nas mucosas, oral e intestinal, o aumento da IgA poderia trazer benefícios na prevenção de efeitos adversos relacionados a terapia antineoplásica.

Um estudo acompanhou durante 1 ano, 76 mulheres com câncer de mama divididas em dois grupos: grupo quimioterapia e grupo controle sem quimioterapia. Foi observado que a quimioterapia reduz significativamente as taxas do fluxo salivar e a IgA secretora, principalmente em saliva não estimulada, após seis meses do tratamento. Contudo esse efeito foi reversível após 1 ano de tratamento. A IgA secretora na linha basal estava estatisticamente menor nos pacientes em quimioterapia em relação ao grupo controle sem quimioterapia[10].

Foi demonstrado que a presença de polimorfismo no gene da catecol-O-metiltransferase (COMT), contribui para maiores concentrações de cortisol, atividade da α -amilase e fadiga relacionada ao câncer em pacientes com câncer de mama, contudo sem observar alterações nos níveis de IgA[48]. No presente estudo foi observado aumento significativo dos níveis de IgA salivar no grupo babaçu e praia enquanto o grupo controle mostrou redução após o mesmo período de intervenção. Esses resultados mostraram uma possível relação entre a fadiga e os níveis de IgA. Não foram encontrados outros estudos que observassem essa relação na literatura pesquisada.

Em estudos anteriores com suplementos dietéticos, alguns efeitos adversos, tais como náuseas, insônia e constipação tem sido relatados[15,49]. No estudo de Law et al (2014), com óleo de coco da praia, não foi observado aumento significativo de efeitos adversos entre o grupo que recebeu a suplementação, o que corrobora com os resultados do presente trabalho que demonstraram boa tolerância ao suplemento[31].

O estudo possui algumas limitações, dentre elas o tamanho da amostra pois embora variáveis, como TNF- α , tenham apresentado diminuição pela média, não alcançaram diferença estatística. Os múltiplos tratamentos foram outra limitação, pois como descrito em estudos anteriores, a fadiga pode apresentar-se mais prevalente em determinadas terapias antineoplásicas em detrimento de outras. Por fim, o tempo de

intervenção pode não ter sido o suficiente para mostrar melhora em variáveis como a fadiga sensorial/psicológica e depressão. Contudo, como pontos positivos, além da avaliação subjetiva da fadiga, foram dosados marcadores inflamatórios já descritos pelo possível envolvimento na gênese da fadiga relacionada ao câncer. Este tipo de dosagem é inédita para suplementação com óleo de coco babaçu e em estudos com suplementos para melhora da fadiga.

Conclusão

A suplementação de óleo de coco com babaçu foi eficaz na redução da fadiga e na melhora da qualidade de vida comportamental em pacientes com câncer de mama, atividade provavelmente associada ao efeito imunomodulador do babaçu sobre o TNF- α , IL-6 e IgA. Estas descobertas preliminares indicam que o óleo de babaçu pode ser útil como suplemento para reduzir a fadiga relacionada ao câncer nesta população.

Abreviaturas

FRC: Fadiga Relacionada ao Câncer; **IL-6:** Interleucina-6; **TNF- α :** Fator de Necrose Tumoral Alpha; **T0:** Tempo basal; **GB:** Grupo Babaçu; **GOC:** Grupo Óleo de Coco; **GC:** Grupo Controle; **T1:** Depois de 12 semanas de Intervenção; **EFP-R:** Escala de Fadiga de Piper; **EORTC QLQ-C30:** *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; **IgA:** Imunoglobulina A; **ELISA:** Ensaio de Imunoabsorção ELISA; **Q1:** Primeiro Quartil; **Q3:** Terceiro Quartil; **ATP:** Adenosina Trifosfato; **COMT:** Catechol-O-Metiltransferase.

Declarações

Agradecimentos

Os autores agradecem as pacientes, ao Laboratório de Imunofisiologia da Universidade Federal do Maranhão e ao Hospital do Câncer Alderona Bello.

Financiamento

Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão – FAPEMA, número de concessão 157593/2017.

Disponibilidade de Dados e Materiais

Na tentativa de preservar a privacidade dos indivíduos, os dados clínicos das pacientes não serão compartilhados. Os conjuntos de dados estão disponíveis com o autor correspondente sob pedido.

Contribuições dos Autores

PP, RL, RG e JG projeto de pesquisa (concepção, desenvolvimento e supervisão do estudo); PP e JG conduziram a pesquisa; MS e MA realizaram os experimentos; PP, SS, LS coletaram os dados; RL e AR analisaram os dados ou realizaram análise estatística; PP, SS, LS, JG e RG escreveram o artigo. Todos os autores leram e analisaram o manuscrito final.

Padrões Éticos

O presente estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão sob o protocolo 1.683.231. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Consentimento para publicação

Não se aplica.

Conflito de Interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015; 136:359-386.

2. Brasil. Estimativa 2016: Incidência de Cancer no Brasil Instituto Nacional de Cancer Jose Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. INCA/Ministerio da Saude, Rio de Janeiro. 2015.

3. Costa W, Eleuterio J, Giraldo P, Goncalves A. Quality of life in breast cancer survivors. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2017; 63 :583-589.

4. Paula MGM, de Moraes AJP, Ornellas FH. Treinamento de força e câncer de mama uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*.2012; 6 :164-171.
5. Pegorare ABGS. Avaliação dos níveis de dor e fadiga em pacientes com câncer de mama. *Revista Eletrônica Estácio Saúde*. 2014;3 :1-11.
6. Brito C, Portela MC, de Vasconcellos MTL. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. *Revista de Saúde Pública*. 2014; 48:284-295.
7. Lagares EB, Santos KdF, Mendes RC, Moreira FA, Anastácio LR. Excesso de Peso em Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Hormonioterapia com Tamoxifeno. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2013; 59:201-210.
8. Puglisi F, Fontanella C, Numico G, Sini V, Evangelista L, Monetti F, Gori S, Del Mastro L. Follow-up of patients with early breast cancer: is it time to rewrite the story? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 91:130-141.
9. Jensen S, Mouridsen H, Reibel J, Brunner N, Nauntofte B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral oncology*. 2008; 44:162-173.
10. 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; 10:1-7.
11. Ebede CC, Jang Y, Escalante CP. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. *Med Clin North Am*. 2017; 101:1085-1097.
12. Backman M, Wengstrom Y, Johansson B, Skoldengen I, Borjesson S, Tarnbro S, Berglund A. A randomized pilot study with daily walking during adjuvant chemotherapy for patients with breast and colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2014; 53:510-520.

13. Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 2012; 118:2261-2269.
14. 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; 17:65-76.
15. Oliveira CMP, 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; 17:505-512.
16. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:2759-2766.
17. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, et al. American Society of Clinical O. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014; 32:1840-1850.
18. Cavallari MM, Toledo MM. What is the name of the babassu? A note on the confusing use of scientific names for this important palm tree. *Rodriguésia*. 2016; 67:533-538.
19. Machado GC, Chaves JBP, Antoniassi R. Composição em ácidos graxos e caracterização física e química de óleos hidrogenados de babaçu. *Revista Ceres*. 2006; 53:463-470.
20. Souza MH, Monteiro CA, Figueredo PM, Nascimento FR, Guerra RN. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhao, Brazil. *J Ethnopharmacol*. 2011; 133:1-5.

21. Pinheiro MM, Boylan F, Fernandes PD. Antinociceptive effect of the *Orbignya speciosa* Mart. (Babassu) leaves: evidence for the involvement of apigenin. *Life Sci.* 2012; 91:293-300.
22. Silva BP, Parente JP. An anti-inflammatory and immunomodulatory polysaccharide from *Orbignya phalerata*. *Fitoterapia.* 2001; 72:287-293.
23. Silva CG, Herdeiro RS, Mathias CJ, Panek AD, Silveira CS, Rodrigues VP, Renno MN, Falcao DQ, Cerqueira DM, Minto AB, Nogueira FL, Quaresma CH, Silva JF, Menezes FS, Eleutherio EC. Evaluation of antioxidant activity of Brazilian plants. *Pharmacol Res.* 2005; 52:229-233.
24. Nascimento FR, Barroqueiro ES, Azevedo AP, Lopes AS, Ferreira SC, Silva LA, Maciel MC, Rodriguez D, Guerra RN. Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103:53-58.
25. Barroqueiro ES, Prado DS, Barcellos PS, Silva TA, Pereira WS, Silva LA, Maciel MC, Barroqueiro RB, Nascimento FR, et al. Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM. 2016:1-7.
26. Lappano R, Sebastiani A, Cirillo F, Rigracciolo DC, Galli GR, Curcio R, Malaguarnera R, Belfiore A, Cappello AR, Maggiolini M. The lauric acid-activated signaling prompts apoptosis in cancer cells. *Cell Death Discov.* 2017; 3:1-9.
27. Dayrit FM. The Properties of Lauric Acid and Their Significance in Coconut Oil. *Journal of the American Oil Chemists' Society.* 2014; 92:1-15.
28. Silberstein T, Burg A, Blumenfeld J, Sheizaf B, Tzur T, Saphier O. Saturated fatty acid composition of human milk in Israel: a comparison between Jewish and Bedouin women. *Isr Med Assoc J.* 2013; 15:156-159.
29. Cardoso DA, Moreira AS, de Oliveira GM, Raggio Luiz R, Rosa G. A Coconut Extra Virgin Oil-Rich Diet Increases HDL Cholesterol and Decreases Waist

Circumference and Body Mass in Coronary Artery Disease Patients. *Nutr Hosp.* 2015; 32:2144-2152.

30. Assuncao ML, Ferreira HS, Santos AF, Cabral CRJ, Florencio TM. Effects of dietary coconut oil on the biochemical and anthropometric profiles of women presenting abdominal obesity. *Lipids.* 2009; 44:593-601.

31. Law KS, Azman N, Omar EA, Musa MY, Yusoff NM, Sulaiman SA, Hussain NH. The effects of virgin coconut oil (VCO) as supplementation on quality of life (QOL) among breast cancer patients. *Lipids Health Dis.* 2014; 13:1-7.

32. Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med.* 2017; 167:40-47.

33. Santos DS, da Silva IG, Araújo BQ, Lopes Júnior CA, Monção NBN, Cito AMdGL, deSouza MHSL, Nascimento MdDSB, Costa MCP (2013) Extraction and Evaluation of Fatty Acid Composition of *Orbignya phalerata* Martius Oils (Arecaceae) from Maranhão State, Brazil. *Journal of the Brazilian Chemical Society* 24:355-362.

34. Mota DD, Pimenta CA, Piper BF. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2009;17: 645-652.

35. Franceschini J, Jardim JR, Fernandes ALG, Jamnik S, Santoro IL. Reproducibility of the Brazilian Portuguese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire used in conjunction with its lung cancer-specific module*. *J Bras Pneumol.* 2010; 36:595-602.

36. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of Life Group the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual European Organisation for Research and Treatment of Cancer (3rd Edition) (Brussels):2001;1-78.

37. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2012; 34:389-394.
38. Zick SM, Colacino J, Cornellier M, Khabir T, Surnow K, Djuric Z. Fatigue reduction diet in breast cancer survivors: a pilot randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 161:299-310.
39. Zick S, Sen A, Han-Markey T, RE H. Examination of the Association of Diet and Persistent cancer-related fatigue a pilot study. *Oncology Nursing Forum*. 2013; 40:41-49.
40. Feranil AB, Duazo PL, Kuzawa CW, Adair LS. Coconut oil predicts a beneficial lipid profile in pre-menopausal women in the philippines. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011; 20:190-195.
41. Islam T, Dahlui M, Majid HA, Nahar AM, Mohd Taib NA, Su TT. Factors associated with return to work of breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14 Suppl 3:1-13.
42. Romito F, Cormio C, Giotta F, Colucci G, Mattioli V. Quality of life, fatigue and depression in Italian long-term breast cancer survivors. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20:2941-2948.
43. Williams SA, Schreier AM. The role of education in managing fatigue, anxiety, and sleep disorders in women undergoing chemotherapy for breast cancer. *Appl Nurs Res*. 2005; 18:138-147.
44. Iwase S, Kawaguchi T, Yotsumoto D, Doi T, Miyara K, Odagiri H, Kitamura K, Ariyoshi K, Miyaji T, Ishiki H, Inoue K, Tsutsumi C, Sagara Y, Yamaguchi T. Efficacy and safety of an amino acid jelly containing coenzyme Q10 and L-carnitine in controlling fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a multi-institutional, randomized, exploratory trial (JORTC-CAM01). *Supportive care in*

cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016; 24:637-646.

45. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2006; 25:409-416. doi:10.1007/s10555-006-9005-3.

46. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol.* 2016; 37:11553-11572.

47. Harrison T, Bigler L, Tucci M, Pratt L, Malamud F, Thigpen JT, Streckfus C, Younger H. Salivary sIgA concentrations and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry.* 1998;18 :109-112.

48. Fernández-de-las-Peñasa C, Cantarero-Villanuevac I, Fernández-Laoc C, Ambite-Quesadad S, Díaz-Rodríguez L, Rivas-Martínezd I, del Moral-Avilaf R, Arroyo-Moralesc M. Influence of catechol-o-methyltransferase genotype (Val158Met) on endocrine, sympathetic nervous and mucosal immune systems in breast cancer survivors. *The Breast.* 2012; 21:199-203.

49. Noguchi N, Maruyama I, Yamada A. The influence of chlorella and its hot water extract supplementation on quality of life in patients with breast cancer. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM.* 2014; 1-8.

6. REFERÊNCIAS

ARAÚJO, F. R.; GONZÁLEZ-PÉREZ, S. E.; LOPES, M. A.; VIÉGAS, I. J. M. Ethnobotany of babassu palm (*Attalea speciosa* Mart.) in the Tucuruí Lake Protected Areas Mosaic - eastern Amazon. **Acta Botanica Brasilica**, p.1-12, april/June, 2016.

ASSUNÇÃO M. L.; FERREIRA, H.S.; DOS SANTOS, A.F.; CABRAL, C.R. JR.; FLORENCIO, T.M. Effects of dietary coconut oil on the biochemical and anthropometric profiles of Women Presenting Abdominal Obesity. **Lipids** ,v.44, p.593–601, 2009.

BACKMAN, M.; WENGSTROM, Y.; JOHANSSON, B; SKÖLDENGEN, I; BÖRJESSON, S; TÄRNBRO, S; BERGLUND, Å. A randomized pilot study with daily walking during adjuvant chemotherapy for patients with breast and colorectal cancer. **Acta Oncol**, v. 53, n.4, p. 510-20, apr. 2014.

BARBOSA, M. C. L; BOUSKELA, E; CYRINO, F. Z.G.A; AZEVEDO, A. P. S; COSTA, M. C. P; SOUZA, M. G. C; SANTOS, D. S; BARBOSA, F. L; GUERRA, L. F. A; NASCIMENTO, M.D.S.B. Effects of babassu nut oil on ischemia/reperfusion-induced leukocyte adhesion and macromolecular leakage in the microcirculation: Observation in the hamster cheek pouch. **Lipids in Health and Disease**, v. 11, n. 158, 2012.

BARROQUEIRO, E.S; PRADO, D.S; BARCELLOS, P.S; SILVA, T.A; PEREIRA, W.S; SILVA, L.A; MACIEL, M. C.G; BARROQUEIRO, R.B; NASCIMENTO, F.R.F; GONÇALVES, A.G; GUERRA, R.N.M. Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. **Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM**. v. 2016, p. 1-7, 2016.

BERGER, A.M.; GERBER, L.H.; MAYER, D.K. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. **Cancer**, v.15, n.118, p.2261-9, apr. 2012. 8 Suppl.

BOWER, J.E; BAK, K; BERGER, A; BREITBART, W; ESCALANTE, C. P; GANZ, P. A; SCHNIPPER, H. H; LACCHETTI, C; LIGIBEL, J. A; LYMAN, G. H; OGAILY,

M.S; PIRL, W.F; JACOBSEN, P. B. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 32, n.17, p. 1840-50.jun. 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: **INCA**, p. 122, 2017.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. de; Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n.2, p.284-95, 2014.

CAMPOS, M. P. de O.; HASSAN, B. J.; RIECHELMANN, R; GIGLIO, A. D. Cancer-related fatigue a review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 2, p.206-14, 2011.

CARDOSO, D. A; MOREIRA, A.S; DE OLIVEIRA, G.M; RAGGIO, L. R; ROSA, G. A. Coconut Extra Virgin Oil-Rich Diet Increases Hdl Cholesterol and Decreases Waist Circumference and Body Mass in Coronary Artery Disease Patients. **Nutr Hosp**, v. 32, n.5, p. :2144-52, nov. 2015.

CARRAZZA, L.R.; ÁVILA, J.C; SILVA, M. L. “**Aproveitamento integral do fruto e da folha do babaçu**”. ISPN, 2012. Web. Consultado online em 01 de Novembro de 2017. <http://www.ispn.org.br/arquivos/Mont_babacu006.pdf>

CAVALLARI, M.M.; TOLEDO, M.M. What is the name of the babassu? A note on the confusing use of scientific names for this important palm tree. **Rodriguésia**, v.67, n.2 , p. 533-8, 2016.

COLLADO-HIDALGO, A.; BOWER, J.E.; GANZ, P.A; COLE, S.W; IRWIN, M. R. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. **Clin Cancer Res**, v. 12, n. 9, p.2759-66, may. 2006.

COSTA, W. A; ELEUTERIO JR, J; GIRALDO, P.C; GONÇALVES, A.K. Quality of life in breast cancer survivors. **Rev Assoc Med Bras**, v. 63, n.7, p.583-9, jul. 2017.

DAYRIT, F.M. The Properties of Lauric Acid and Their Significance in Coconut Oil. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 92, n. 1, p.1-15, 2014.

DEBOIS, D.; BRALET, M.P.; LE NAOUR F.; BRUNELLE, A.; LAPREVOTE, O. In situ lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver by cluster TOF–SIMS imaging. **Anal Chem**, v. 81, p. 2823–2831, 2009.

EBEDE, C.C.; JANG, Y.; ESCALANTE C.P. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. **Med Clin North Am**,v. 101 ,n.6, p.1085-97, nov. 2017.

FERLAY, J.S.I; DIKSHIT, R; ESER, S; MATHERS, C; REBELO, M; PARKIN, D. M; FORMAN, D; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**. n. 136, v.5, p. 359-86, mar. 2015.

FIOROTO, A.M. **Estudo de Métodos para Avaliar a Biodisponibilidade de Fe, Cu e Zn em Presença de Mesocarpo de Babaçu**. [Dissertação]. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.

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**, v. 23, n. 10, p. 453-50, aug. 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO GEOGRAFIA ESTATÍSTICA. **Produção de Extração Vegetal e da Silvicultura**, v. 29, Rio de Janeiro: 2014. Disponível em: www.sidra.ibge.gov.br/bda/pesquisas/pevs/. Acesso em: 01/11/2017.

JENSEN, S.B.; MOURIDSEN, H.T.; REIBEL, J; BRUNNER, N; NAUNTOFTE, B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. **Oral oncology**, v. 44, n.2, p.162-73, feb. 2008.

KLUTHCOVSKY, A. C. G. C.; URBANETZ, A. A. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors a comparative study. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.37, n. 3, p.119-26, 2015.

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.

LAPPANO, R; SEBASTIANI, A; CIRILLO, F; RIGIRACCILO, D.C; GALLI, G.R; CURCIO, R; MALAGUARNERA, R; BELFIORE, A; CAPPELLO, A. R; MAGGIOLINI, M. The lauric acid-activated signaling prompts apoptosis in cancer cells. **Cell Death Discov**, v. 3, n. 17063, 2017.

LAW, K.S; AZMAN, N; OMAR, E. A; MUSA, M.Y; YUSOFF, N.M; SULAIMAN, S.A; HUSSAIN, N.H.N. The effects of virgin coconut oil (VCO) as supplementation on quality of life (QOL) among breast cancer patients. **Lipids Health Dis.**, v. 13, n.139, aug. 2014.

LOPES, G. S; SILVA, F. L. F; GRINBERG, P; STURGEON, R.E. An Evaluation of the Use of Formic Acid for Extraction of Trace Elements from Brazil Nut and Babassu Coconut and Its Suitability for Multi-Element Determination by ICP-MS. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 7, p. 1229-1235, 2016.

MACHADO, G. C.; CHAVES, J. B. P.; ANTONIASSI, R. Composição em ácidos graxos e caracterização física e química de óleos hidrogenados de babaçu. **Revista Ceres**, v. 53, n. 308, p. 463-70, 2006.

MITJA, D; DELAITRE, E; SANTOS, A. M; MIRANDA, I; COELHO, R. F. R; MACEDO, D. J; DEMAGISTRI, L; PETIT, M. Satellite Images Combined with Field Data Reveal Negative Changes in the Distribution of Babassu Palms after Clearing off Amazonian Forests. **Environ Manage.** Published online : nov. 2017.

NASCIMENTO, F.R; BARROQUEIRO, E.S; AZEVEDO, A.P; LOPES, A.S; FERREIRA, S.C; SILVA, L.A; MACIEL, M.C.G; RODRIGUEZ, DUNIA; GUERRA, R. N.M. Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart. **J Ethnopharmacol.** v. 103, n.1, p.53-8, jan. 2006.

OLIVEIRA, L. R; NEVES, J. A; SILVA, M.J.M. Avaliação da Qualidade Físico-Química do Óleo Bruto da Amêndoa de Babaçu (*Orbignya spp*). **Comunicata Scientiae**, v. 4, n.2, p. 161-167, 2013.

PAULA, M. G. M; MORAES, A. de J. P. de; ORNELLAS, F. H. Treinamento de força e câncer de mama uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v.6, n.32, p.164-171, mar/abr . 2012.

PEGORARE, A. B. G. de S. Avaliação dos níveis de dor e fadiga em pacientes com câncer de mama. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v.3, n.2, 2014.

PESSOA, R. S; FRANÇA, E. L; RIBEIRO, E. B; LANES, P. K. D; CHAUD, N.G.A; MORAES, L. C.A; HONORIO-FRANÇA, A. C. Microemulsion of babassu oil as a natural product to improve human immune system function. **Drug Design, Development and Therapy**, p.21-31, set. 2015.

PINHEIRO, M.M.; BOYLAN, F.; FERNANDES, P.D. Antinociceptive effect of the *Orbignya speciosa* Mart. (Babassu) leaves: evidence for the involvement of apigenin. **Life Sci.**v. 91, n. 9-10, p. 293-300, sep. 2012.

PIZZIO, A. Recognition and Resilience in the Daily Life of Babassu Coconut Breakers in the Legal Amazon. **Social Science**, v. 5, n. 6, 2015.

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.

REIS, Y. F.A. **Desenvolvimento e Caracterização de Microemulsão com Óleo de Babaçu (*Orbignya phalerata*) para uso tópico.** [Trabalho de Conclusão de Curso] Campina Grande-Paraíba, 2014.

SANTOS, D. S; SILVA, I. G; ARAÚJO, B. Q; LOPES JÚNIOR C. A; MONÇÃO, N. B. N; CITÓ, A. M. G. L; SOUZA, M. H. S. L; NASCIMENTO, M. D. S. B; COSTA, M. C. P. Extraction and Evaluation of Fatty Acid Compositon of *Orbignya phalerata* Martius Oils (Arecaceae) from Maranhão State, Brazil. **J. Braz. Chem. Soc.**, vol. 24, n. 2, p.355-362, 2013.

SILBERSTEIN, T; BURG, A; BLUMENFELD, J; SHEIZAF, B; TZUR, T; SAPHIER, O. Saturated fatty acid composition of human milk in Israel: a comparison between Jewish and Bedouin women. **Isr Med Assoc J.**, v.15, n. 4, p. 156-9, apr. 2013.

SILVA, B. P; PARENTE, J. P. An anti-inflammatory and immunomodulatory polysaccharide from *Orbignya phalerata*. **Fitoterapia**, v. 72, p. 287-93, 2001.

SILVA, C.G; HERDEIRO, R.S; MATHIAS, C.J; PANEK, A.D; SILVEIRA, C.S; RODRIGUES, V.P; RENNÓ, M.N; FALCÃO, D.Q; CERQUEIRA, D.M; MINTO, A.B; NOGUEIRA, F.L; QUARESMA, C.H; SILVA, J.F; MENEZES FS, ELEUTHERIO E.C. Evaluation of antioxidant activity of Brazilian plants. **Pharmacol Res**, v.52, n. 3, p.229-33, 2005.

SOUSA, V. P; CREAN, J; BORGES, V. R. A; RODRIGUES, C. R; TAJBER, L; BOYLAN, F; CABRAL, L. M. Nanostructured systems containing babassu (*Orbignya speciosa*) oil as a potential alternative therapy for benign prostatic hyperplasia. **International Journal of Nanomedicine**, p.3129-3139, ago. 2013.

SOUZA, M.H.; MONTEIRO, C.A.; FIGUEREDO, P.M; NASCIMENTO, F. R. F; GUERRA, R. N. M. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhao, Brazil. **J Ethnopharmacol**, v. 133, n.1, p.1-5, jan. 2011.

TEMME, E.H.; MENSINK, R.P.; HORNSTRA, G. Comparison of the effects of diets enriched in lauric, palmitic, or oleic acids on serum lipids and lipoproteins in healthy women and men. **Am J Clin Nutr.**, v. 63, p. 897–903, 1996.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO**. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: UNICAMP/NEPA, 2011. 161 p. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php?ativo=tabela>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

VINHAL, J. O; LIMA, C. F; BARBOSA, L. C. A. Analytical pyrolysis of the kernel and oil of babassu palm (*Orbignya phalerata*). **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 107, p. 73-81, 2014.

7. ANEXOS

7.1 Anexo 1 – Escala de Fadiga de Piper-Revisada

Nome: _____

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 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Quanto a fadiga interfere na sua capacidade de completar suas atividades de trabalho ou escolares?

Nada

Muito

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Quanto a fadiga interfere na sua habilidade de visitar ou estar junto com seus amigos?

Nada

Muito

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Quanto a fadiga interfere na sua habilidade de ter atividade sexual?

Nada

Muito

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. De modo geral, quanto a fadiga interfere na capacidade de realizar qualquer tipo de atividade que você gosta?

Nada

Muito

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Como você descreveria a fadiga que você está sentindo agora?

Leve

Intensa

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Como você descreveria a fadiga que você está sentindo agora?

Agradável

Desagradável

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Aceitável

Inaceitável

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. Protetora

Destruidora

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

11. Positiva

Negativa

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

24. De modo geral, o que você acha que contribui ou causa a sua fadiga?

25. De modo geral, o que mais alivia a sua fadiga é:

26. Existe mais alguma coisa que você gostaria de dizer para descrever melhor sua fadiga? _____

27. Você está sentindo qualquer outro sintoma agora?

() Não () Sim. Por favor descreva _____

7.2 Anexo 2 – Autorização para Utilização do Questionário EORTH QLQ-30



qlqc30@eortc.be

Hoje, 19:53

Você ▾

Dear Sir/Madam,

Please find below the links where you can download the documents you requested.

Best regards,

Your data:

Title: Ms

Firstname: Paula

Lastname: Pereira

Hospital/Institution: Universidade Federal do Maranhão

Address: Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga

County/State: Maranhão

Postal Code: 65070017

Country: Brazil

Phone: +55(98)988029972

Fax:

Email: paulateixeiranutri@outlook.com

Protocol: Effects of babassu coconut oil supplementation on fatigue and quality of life of women with breast cancer

Documents requested:

QLQ-C30 Core Questionnaire in Portuguese

Breast Module (BR23) in Portuguese

7.3 Anexo 3 – Questionário EORTH QLQ-30

NOME: _____

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços por exemplo carregar uma bolsa de compras pesadas ou uma mala?	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma longa caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana

6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco (a)	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades	1	2	3	4

diárias?				
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades sociais?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

PARA AS SEGUINTE PERGUNTAS, POR FAVOR, FAÇA UM CÍRCULO EM VOLTA DO NÚMERO ENTRE 1 A 7, QUE MELHOR SE APLICA A VOCÊ.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

(péssima) 1 2 3 4 5 6 7 (ótima)

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

(péssima) 1 2 3 4 5 6 7 (ótima)

7.4 Anexo 4 – Inventário de Depressão de Beck (*Long Form*)

Nome: _____

Neste questionário existe grupo de alternativas. Por favor leia com atenção cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreve como você se sentiu na SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE.

Marque um X no quadrado ao lado da afirmativa que você selecionou. Certifique-se de ter lido todas as alternativas antes de fazer sua escolha.

<p>1. Tristeza 0 = não me sinto triste 1 = sinto-me triste 2 = sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto 3 = estou tão triste e infeliz que não posso agüentar</p> <p>2. Pessimismo 0 = não estou particularmente desencorajado (a) frente ao futuro 1 = sinto-me desencorajado (a) frente ao futuro 2 = sinto que não tenho nada por que esperar 3 = sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não vão melhorar</p> <p>3. Fracasso Passado 0 = não me sinto fracassado (a) 1 = sinto que falhei mais do que um indivíduo médio 2 = quando olho para trás em minha vida só vejo uma poção de fracassos 3 = sinto que sou um fracasso completo como pessoa</p> <p>4. Perda do Prazer 0 = não obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer 1 = não gosto das coisas da maneira como costumava gostar 2 = não consigo sentir satisfação real com coisa alguma 3 = estou insatisfeito (a) ou entediado (a) com tudo</p> <p>5. Sentimento de culpa 0 = não me sinto particularmente culpado (a) 1 = sinto-me culpado (a) boa parte do tempo 2 = sinto muito culpado (a) a maior parte do tempo 3 = sinto-me culpado (a) o tempo todo</p>	<p>6. Sentimento de Punição 0 = não sinto que esteja sendo punido (a) 1 = sinto que posso ser punido (a) 2 = espero ser punido 3 = sinto que estou sendo punido (a)</p> <p>7. Auto - Estima 0 = não me sinto desapontado (a) comigo mesmo 1 = sinto-me desapontado (a) comigo mesmo 2 = sinto-me aborrecido (a) comigo mesmo 3 = eu me odeio</p> <p>8. Autocrítica 0 = não sinto que seja pior que qualquer pessoa 1 = critico minhas fraquezas ou erros 2 = responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas 3 = culpo-me por os coisas ruins que acontecem</p> <p>9. Pensamentos ou desejos suicidas 0 = não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar 1 = tenho pensamentos a respeito de me matar, mas não os levaria a diante 2 = gostaria de me matar 3 = eu me mataria se tivesse uma oportunidade</p> <p>10. Choro 0 = não costumo chorar mais que o habitual 1 = choro mais agora que costumava chorar antes 2 = atualmente choro o tempo todo 3 = eu costumava chorar, mas agora não consigo mesmo que queira</p> <p>11. Agitação 0 = não me irrita mais agora que em qualquer outra época 1 = fico molestado ou irritado mais facilmente que em qualquer outra época 2 = atualmente sinto-me irritado o tempo todo</p>
--	--

<p>3 = absolutamente não me irrita com as coisas que costumava irritar-me</p> <p>12. Perda de Interesse</p> <p>0 = não perdi o interesse nas outras pessoas</p> <p>1 = interesse-me menos do que costumava me interessar pelas outras pessoas</p> <p>2 = perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 = perdi todo meu interesse nas outras pessoas</p> <p>13. Indecisão</p> <p>0 = tomo as decisões quase tão bem como em qualquer outra época</p> <p>1 = adio minhas decisões mais do que costumava</p> <p>2 = tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes</p> <p>3 = não consigo mais tomar decisões</p> <p>14. Desvalorização</p> <p>0 = não me sinto sem valor</p> <p>1 = não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes</p> <p>2 = eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas</p> <p>3 = eu me sinto completamente sem valor</p> <p>15. Falta de energia</p> <p>0 = tenho tanta energia hoje como sempre tive</p> <p>1 = tenho menos energia que costumava ter</p> <p>2 = não tenho energia suficiente para fazer muita coisa</p> <p>3 = não tenho energia suficiente para nada</p> <p>16. Alterações no padrão de sono</p> <p>0 = não percebi nenhuma mudança no meu sono</p> <p>1^a = durmo um pouco mais que o habitual</p> <p>1b = durmo um pouco menos que o habitual</p> <p>2^a = durmo muito mais que o habitual</p> <p>2b = durmo muito menos que o habitual</p> <p>3^a = durmo a maior parte do dia</p> <p>3b = Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir</p>	<p>17. Irritabilidade</p> <p>0 = não estou mais irritado (a) do que o habitual</p> <p>1 = estou mais irritado (a) do que o habitual</p> <p>2 = estou muito mais irritado (a) do que o habitual</p> <p>3 = fico irritado (a) o tempo todo</p> <p>18. Alterações de apetite</p> <p>0 = não percebi nenhuma mudança no meu O apetite</p> <p>1a = meu apetite está um pouco menor do que o habitual</p> <p>1b = meu apetite está um pouco maior do que o habitual</p> <p>2a = meu apetite está muito menor que antes</p> <p>2b = meu apetite está muito maior que antes</p> <p>3a = não tenho nenhum apetite</p> <p>3b = quero comer o tempo todo</p> <p>19. Dificuldade de concentração</p> <p>0 = posso me concentrar tão bem quanto antes</p> <p>1 = não posso me concentrar tão bem como habitualmente</p> <p>2 = é muito difícil para mim me manter concentrada por muito tempo em alguma coisa</p> <p>3 = eu acho que não consigo me concentrar em nada</p> <p>20. Cansaço ou fadiga</p> <p>0 = não estou mais cansado (a) ou fadigado (a) do que o habitual</p> <p>1 = fico cansado (a) ou fadigado (a) mais facilmente que o habitual</p> <p>2 = eu me sinto muito cansado (a) ou fadigado (a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer.</p> <p>3 = eu me sinto muito cansado (a) ou fadigado (a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.</p> <p>21. Perda do interesse por sexo</p> <p>0 = não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 = estou menos interessado (a) em sexo do que costumava estar.</p> <p>2 = estou muito menos interessado (a) em sexo agora</p> <p>3 = perdi totalmente o interesse por sexo.</p>
--	--

7.5 Anexo 5 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO UFMA	
--	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE COCO BABAÇU NA FADIGA E QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: João Batista Santos Garcia

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57840016.6.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.683.231

Apresentação do Projeto:

A neoplasia de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro que acomete as mulheres. Os tratamentos mais comuns para o câncer de mama incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal. Essas terapias podem determinar efeitos adversos como anemia, náuseas, fadiga, comprometimento da função cardíaca, dor, redução da massa muscular, ganho de peso, falência ovariana com conseqüente diminuição da densidade mineral óssea e sintomas climatéricos. A fadiga é um sintoma presente em todas as fases da doença e de seu tratamento, tornando a fadiga uma causa de sofrimento e prejuízo à qualidade de vida em diferentes neoplasias. Não há consenso para o tratamento da fadiga e algumas terapias são empregadas, dentre elas podemos destacar: exercícios físicos; intervenções psicossociais e comportamentais; medidas para melhorar a qualidade do sono e intervenções dietéticas, tais como suplementação de substâncias anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O ácido láurico é um composto presente nos óleos de coco babaçu, da praia e de palma e possui várias propriedades terapêuticas atribuídas a sua utilização. A literatura mostra efeitos antinociceptivos, anti-inflamatórios e imunomoduladores, ativadores de macrófagos e com atividade microbicida com a utilização de produtos da palmeira do babaçu. A suplementação de óleo de coco babaçu em

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

Página 01 de 04

Continuação do Parecer: 1.683.231

pacientes com neoplasia de mama poderá trazer melhoria da fadiga e qualidade de vida.

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário:**

Avaliar o efeito da suplementação de óleo de coco babaçu e de óleo de coco da praia na fadiga e qualidade de vida de pacientes com neoplasia mamária.

Objetivo Secundário:

Analisar o efeito da suplementação do óleo de coco babaçu e da praia em parâmetros antropométricos e de composição corporal de pacientes com neoplasia mamária. Estimar o consumo habitual de macro e micronutrientes nos grupos. Analisar o perfil lipídico (LDL, HDL, Triglicérides e Colesterol Total), a glicemia, IgA e o TNF- antes, durante e depois do período de intervenção. Comparar o consumo de oxigênio máximo antes, durante e

depois do período da suplementação. Verificar a presença de sintomas depressivos na população estudada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

incluem desconforto referente a avaliação física, contudo destaca-se que será realizada por indivíduos do sexo feminino para evitar constrangimento e com correta execução das técnicas de aferição. Outro possível desconforto que poderá ocorrer é que devido ao tratamento anti-neoplásico (quimioterapia e/ou radioterapia) a participante poderá apresentar diarreia, enjoos ou vômitos e desconforto gástrico exacerbados pelo uso da suplementação, contudo diariamente os pesquisadores entrarão em contato com as pacientes para questionar possíveis eventos adversos e tomarem os procedimentos cabíveis.

Benefícios:

Os benefícios de sua participação nesta pesquisa incluem o conhecimento da sua composição corporal, consumo alimentar, além de receber durante 12 semanas suplementação alimentar que poderá reduzir os efeitos adversos do tratamento anti-neoplásico por meio da melhora da fadiga, qualidade de vida, estado psicológico, cardiorrespiratório, além de parâmetros biológicos como perfil lipídico, glicemia e de inflamação. Caso a senhora não receba suplementação nas primeiras 12 semanas de suplementação após esse período a senhora passará pela mesma intervenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa esta muito bem elaborada com todos os elementos necessários ao seu bom desenvolvimento.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.060-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



Continuação do Parecer: 1.683.231

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatórios foram entregues e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_707240.pdf	08/07/2016 11:39:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	08/07/2016 11:30:47	Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_BROCHURA_DETALHADO_INVESTIGADOR.pdf	08/07/2016 07:17:07	Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_BROCHURA_DETALHADO_INVESTIGADOR.docx	08/07/2016 07:16:42	Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	07/07/2016 22:19:07	João Batista Santos Garcia	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_INSTITUICAO.pdf	26/06/2016 23:27:03	João Batista Santos Garcia	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



Continuação do Parecer: 1.683.231

SAO LUIS, 17 de Agosto de 2016

Assinado por:
Richard Diego Leite
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.060-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

7.6 Anexo 6. Página do Site do Registro Brasileiro de Ensaio Clínico

Saúde
Ministério da Saúde

REGISTRO BRASILEIRO DE
Ensaaios Clínicos

USUÁRIO SENHA **ENTRAR** [Esqueceu a senha?](#)
[Registrar-se](#)

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

Buscar ensaios
[BUSCA AVANÇADA](#)

[HOME](#) / ENSAIOS REGISTRADOS

Todos abaixo

<input type="checkbox"/> Título	Identificador primário	
Efeitos da ingestão de Óleo de Coco Babaçu no cansaço e qualidade de vida de mulheres de câncer de mama		RBR-8twhkb
	Situação de recrutamento	Recrutamento concluído
	Data de registro	24 de Out. de 2017 às 14:30

7.7 Anexo 7 – Página do Site PROSPERO de Registro Internacional de Revisões Sistemáticas

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for
Health Research

[Home](#) | [About PROSPERO](#) | [Help with registration](#)

[Search](#) | [Log in](#) | [Join](#)

Click to **show your search history and hide search results**. Open the **Filters** panel to find records with specific characteristics (e.g. all reviews about cancer or all diagnostic reviews etc)

Q CRD42017075782  [Go](#) [MeSH](#) [Clear filters](#) [Show filters](#)

[First](#) [Previous](#) [Next](#) [Last](#) (page 1 of 1)

1 record found for **CRD42017075782**

[Show checked records only](#) | [Export](#)

<input type="checkbox"/>	Registered 	Title 	Type 	Review status 
<input type="checkbox"/>	24/10/2017	Dietary supplements and fatigue in patients with breast cancer: a systematic review		Ongoing

7.8 Anexo 8 – Página do Periódico com a Submissão do Primeiro Artigo

www.editorialmanager.com/brea/default.aspx

Esta página foi traduzida de inglês para português. [Mostrar original](#)

Breast Cancer Research and Treatment Editorial Manager

Role: Author Username: paulateixeiranutri16@gmail.com

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Submissions Being Processed for Author Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira, M. D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	BREA-D-18-00431	Dietary supplements and fatigue in patients with breast cancer: a systematic review	08 Apr 2018	08 Apr 2018	Submitted

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

7.9 Anexo 9– Página do Periódico com a Submissão do Segundo Artigo



NUTRITION JOURNAL

Editorial Manager

Role: Author Username: Paula

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Submissions Being Processed for Author Paula Tâmara Vieira Teixeira Pereira

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	NUTJ-D-18-00104	The immunomodulatory effect of Babassu coconut oil improves fatigue in breast cancer patients: a pilot randomized clinical trial	27 Mar 2018	06 Apr 2018	Editor Assigned

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

8. APÊNDICES

8.1 Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DO ADULTO E DA CRIANÇA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Venho por meio deste convidar a senhora para participar da Pesquisa sob a responsabilidade do pesquisador JOÃO BATISTA SANTOS GARCIA e de sua aluna de mestrado PAULA TÂMARA VIEIRA TEIXEIRA PEREIRA, que pretendem investigar os efeitos da suplementação de óleo de coco babaçu na fadiga e qualidade de vida de mulheres com neoplasia mamária.

Sua participação é voluntária e ocorrerá por meio de avaliações que acontecerão em 2 encontros a cada momento da avaliação. No primeiro será feita uma entrevista para verificar a história clínica da paciente, avaliação do peso, estatura e medidas de gordura e quantidade de músculo, será classificada a fadiga, qualidade de vida, depressão, consumo alimentar e será realizado um teste de capacidade do coração e pulmão durante o exercício. No segundo encontro será coletado 2ml da sua saliva em jejum para análises biológicas. Essas avaliações ocorrerão no período inicial, após 6 semanas e após 12 semanas.

Os benefícios de sua participação nesta pesquisa incluem o conhecimento do seu peso, altura, quantidade de gordura e músculo, consumo alimentar, além de receber durante 12 semanas suplementação alimentar que poderá reduzir os efeitos adversos do tratamento contra o câncer por meio da melhora da fadiga, qualidade de vida, estado psicológico, do coração e pulmão, além de parâmetros biológicos como perfil lipídico, glicemia e de inflamação. Caso a senhora não receba suplementação nas primeiras 12 semanas de suplementação após esse período a senhora passará pela mesma intervenção.

Os possíveis malefícios envolvidos em sua participação incluem desconforto referente a avaliação física, contudo, destaca-se que será realizada por indivíduos do

sexo feminino para evitar constrangimento e com correta execução das técnicas de aferição. Outro possível desconforto que poderá ocorrer é que devido ao tratamento contra o câncer (quimioterapia e/ou radioterapia), a participante poderá apresentar diarreia, enjoos ou vômitos e desconforto gástrico exacerbados pelo uso da suplementação, contudo diariamente os pesquisadores entrarão em contato com as pacientes para questionar possíveis eventos adversos.

Caso venha a ter algum tipo de complicação oriunda do estudo poderá contar com toda assistência médico, hospitalar, medicamentosa por parte do Hospital Aldenora Bello e da equipe envolvida na pesquisa. Os valores de ressarcimento cobrirão os gastos médicos de recuperação, somando o total de **R\$300,00** pagos pelo pesquisador principal e **R\$200,00** por sua aluna. Se você aceitar participar, estará contribuindo para a busca de estratégias não farmacológicas para melhora da fadiga e a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama.

Depois de consentir sua participação na pesquisa, a senhora tem o direito de se retirar da em qualquer momento do estudo, independente do motivo, sem nenhum prejuízo a sua pessoa e sem precisar se justificar.

A senhora não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Todos os resultados dos dados coletados serão divulgados em revistas científicas, contudo sua identidade será mantida em sigilo. Para qualquer outra informação, a senhora poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis por esse projeto no Programa de Pós-Graduação Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária do Bacanga, pelo telefone (98) 3272-8100 ou pelo telefone: (98)98802-9972 (Paula Teixeira).

Consentimento Pós-Informação

Eu, _____,
estando ciente de todas as etapas do estudo e consciente dos meus direitos e deveres, dos riscos e benefícios que a minha participação acarretará. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do participante

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador Responsável

___/___/___

8.2 Apêndice 2 – Ficha de Anamnese

NOME: _____
 ENDEREÇO: _____
 IDADE: _____ DATA DE
 NASCIMENTO: _____ SEXO: _____
 TELEFONE: _____ ESCOLARIDADE: _____
 NÚMERO DE FILHOS _____ ESTADO CIVIL: _____
 RENDA FAMILIAR: _____ COR DA PELE: _____

SITUAÇÃO DA MORADIA (própria ou alugada): _____

ETILISMO: ()SIM ()NÃO
 NÃO

TABAGISMO: ()SIM ()NÃO

ATIVIDADE FÍSICA (ÚLTIMOS TRÊS MESES),
 QUAL? _____
 FREQUÊNCIA: _____ DURAÇÃO: _____

CICLO MENSTRUAL: ()REGULAR ()IRREGULAR ()INEXISTENTE

MENOPAUSA: ()SIM ()NÃO, Se sim especifique a causa: ()FISIOLÓGICA
 ()USA ANALGÉSICO OU ADJUVANTES OU QUALQUER OUTRA
 MEDICAÇÃO, QUAL(IS)?

() CIRURGIA, QUAL? _____

DATA DO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER: _____ (Confirmar em
 prontuário). LATERALIDADE: ()DIREITA ()ESQUERDA ()BILATERAL

IDADE NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO: _____

TRATAMENTO RECOMENDADO:

() RADIO E QUIMIO ()QUIMIOTERAPIA ()RADIOTERAPIA
 () CIRURGIA CONSERVADORA () MASTECTOMIA COM RECONSTRUÇÃO
 DA MAMA ()MASTECTOMIA SEM RECONSTRUÇÃO ()HORMONIOTERAPIA

DATA DA CIRURGIA CONSERVADORA OU
MASTECTOMIA: _____
PRESENÇA DE LINFEDEMA: ()SIM ()NÃO

QUAL É O TRATAMENTO ATUAL: _____

TAMANHO DO TUMOR: _____ cm STATUS DO RECEPTOR HORMONAL:

() RECEPTOR ESTROGÊNIO E/OU RECEPTOR PROGESTERONA POSITIVOS

() RECEPTORES DE ESTROGÊNIO E PROGESTERONA NEGATIVOS

HISTOLOGIA:

() DUCTAL INVASIVO () DUCTAL IN SITU () LOBULAR IN SITU

() ADENOCARCINOMA () OUTROS: _____

PRESENÇA DE METÁSTASE? ()SIM ()NÃO

() ÓSSEA () PULMONAR () OUTRA: _____

PRESENÇA DE XEROSTOMIA ()SIM ()NÃO

TEMPO PARA PRODUÇÃO DE SALIVA ESPONTÂNEA (avaliador anotar):
_____ min

FUNÇÃO INTESTINAL: () CONSTIPAÇÃO () DIARRÉIA () TRÂNSITO
NORMAL

BISTROL: _____ (CONFIRMAR COM A ESCALA DE FEZES)

CONSOME ALGUM CHÁ, INFUSÃO OU SIMILAR ()SIM ()NÃO

EM CASO DE RESPOSTA AFIRMATIVA QUAL E PARA QUE?

QUEM INDICOU? _____

ONDE OBTÉM? _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

PESO: _____ USUAL (ANTERIOR AO TRATAMENTO)

PESO ATUAL: _____

ESTATURA: _____ m IMC: _____ kg/m²

