

Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Departamento de Enfermagem  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

ANNA KAROLINA DE CARVALHO ABREU

EFETIVIDADE DO GINSENG NO TRATAMENTO DE FADIGA RELACIONADA AO  
CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA

BRASÍLIA

2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ANNA KAROLINA DE CARVALHO ABREU

EFETIVIDADE DO GINSENG NO TRATAMENTO DA FADIGA RELACIONADA AO  
CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Cuidado, Gestão e Tecnologia em Saúde e Enfermagem

Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem

Orientador: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Christiane Inocêncio Vasques

BRASÍLIA

2017

dAN613e de Carvalho Abreu, Anna Karolina  
Efetividade do Ginseng no Tratamento de Fadiga  
Relacionada ao Câncer: Revisão Sistemática / Anna Karolina  
de Carvalho Abreu; orientador Christiane Inocência  
Vasques. -- Brasília, 2017.  
82 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Enfermagem) --  
Universidade de Brasília, 2017.

1. Fadiga relacionada ao câncer. 2. Neoplasias. 3. Panax.  
4. Ginseng. 5. Cuidado de enfermagem. I. Inocência Vasques,  
Christiane, orient. II. Título.

ANNA KAROLINA DE CARVALHO ABREU  
EFETIVIDADE DO GINSENG NO TRATAMENTO DA FADIGA RELACIONADA AO  
CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Christiane Inocência Vasques – Presidente da Banca  
Universidade de Brasília

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paula Elaine Diniz dos Reis – Membro Efetivo  
Universidade de Brasília

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Simone Roque Mazoni – Membro Efetivo, Externo ao Programa  
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho aos meus pais e irmão que mesmo distantes fizeram-se sempre presentes por meio de palavras de amor, carinho e incentivo tornando esta caminhada menos árdua.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus pelas bênçãos que tem me dado.

Aos meus amados pais, Raimunda Teixeira e José Antônio, pela compreensão, confiança e pelo amor incondicional e genuíno. Sou eternamente grata a vocês, que sem medir esforços, sempre fizeram tudo para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Ao meu estimado irmão, Júnior, por toda paciência, amor e principalmente respeito. E mesmo distante saiba que sempre estarei presente para o que precisar. À Conceição, a irmã que a vida me deu de presente, muito obrigada pelo carinho e cumplicidade.

Ao meu amado Elias, obrigada por compartilhar comigo, sempre com muita serenidade, momentos de alegrias e angústias. Pela paciência, palavras de apoio, carinho e respeito. Serei sempre grata por todo amor e dedicação despendidos a mim.

As minhas amigas, Nayara Narley, Lucianne Andrade, Rochelle Rocha, Kenya Vitorino e Leilane Ribeiro por compreender minha ausência em vários momentos, pelas alegrias e tristezas compartilhadas, relacionados não apenas ao mestrado, mas a todos os momentos desde a vinda a Brasília-DF.

À Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Christiane Inocência Vasques por todo o aprendizado durante estes dois anos, pela orientação, dedicação e disponibilidade para discutir, esclarecer dúvidas e sugerir melhorias que foram inestimáveis e fundamentais para concretização deste trabalho.

À Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Paula Elaine Diniz dos Reis e a doutoranda Elaine Barros por estarem sempre dispostas a repassar conhecimento e esclarecer dúvidas de forma muito atenciosa. À doutoranda Flávia Oliveira, pelo incentivo ao ingresso no mestrado, e por toda a ajuda prestada. Agradeço também, assim como à minha orientadora Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Christiane, a oportunidade de participar do Grupo de Pesquisa “Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia” onde apreendi muito sobre pesquisa na área oncológica.

Agradeço à Regiane Tigulini, quantos sentimentos compartilhados nesta reta final. Agradeço pelo companheirismo, pelas trocas de ideias e palavras de estímulo. É bom saber que mais do que uma colega de mestrado ganhei uma amiga. Obrigada!

A colega de trabalho e mestrado Priscila Bontempo, pela disponibilidade em ajudar sempre que precisei, pelos ensinamentos e trocas de plantões.

Ao Dr. Marcos Santos, chefe do Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) do Hospital Universitário de Brasília (HUB), pelas oportunidades e ensinamentos.

A equipe de enfermagem da Radioterapia do CACON/HUB, formada por Nayara Narley, Priscila Bontempo, Kamilla Rodrigues, Érica Greydes e Maria Vanda, aos médicos radioterapeutas, residentes (Ryann Carvalho e Paloma Pontes), físicos (Felipe, Leonardo e Samuel), técnicos em radiologia e tecnólogo (Jackson) por todo aprendizado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGENF) da Faculdade de Ciências da Saúde UnB, por possibilitar a aquisição de conhecimento científico, na área da Enfermagem, com professores extremamente qualificados.

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível. “*

***(Charles Chaplin)***



## RESUMO

Abreu, Anna Karolina de Carvalho. **Efetividade do ginseng no tratamento da fadiga relacionada ao câncer: revisão sistemática**. 2017. 82p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

A fadiga relacionada ao câncer é definida como uma sensação subjetiva de cansaço ou exaustão física, emocional e/ou cognitiva, angustiante, persistente, que não está associada a realização de atividades recentes, mas sim a própria doença e/ou ao tratamento. Por afetar diretamente a qualidade de vida dos pacientes com câncer, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos a fim de identificar uma intervenção efetiva para redução ou controle deste sintoma. O ginseng, devido às suas propriedades farmacológicas e fisiológicas, incluindo a sua capacidade de diminuir a fadiga, tem sido alvo de estudos em diversos países. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a efetividade do ginseng para o tratamento de fadiga relacionada ao câncer. Trata-se de revisão sistemática, cujo protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sendo identificado pelo número CRD42016049804. As buscas foram realizadas nas seguintes bases eletrônicas de dados: PubMed, Cochrane CENTRAL, Web of Science, LILACS, Scopus e CINAHL; além do Google Acadêmico para busca na literatura cinzenta. Apenas estudos clínicos que avaliaram o uso de ginseng para reduzir a fadiga foram incluídos e analisados. As buscas resultaram num total de 601 artigos potencialmente relevantes. Após a remoção de duplicatas, 323 artigos foram selecionados dos quais 15 foram submetidos a leitura na íntegra. Apenas três estudos, publicados em inglês entre os anos de 2010 e 2015, foram incluídos. O ginseng americano (*Panax quinquefolius*) foi utilizado em doses de 750 mg/dia, 1.000 mg/dia e 2.000 mg/dia, e o ginseng asiático (*Panax ginseng*) na dose de 800 mg/dia. Em todos os estudos, as doses mais elevadas de ginseng mostraram-se efetivas na redução da fadiga relacionada ao câncer. Limitações importantes no que concerne a heterogeneidade da amostra e as escalas utilizadas para mensurar os níveis de fadiga relacionada ao câncer foram apresentadas. No entanto, os resultados dessa revisão demonstram que o ginseng pode ser uma substância importante para o manejo desse sintoma. Todavia, o desenvolvimento de estudos que possibilitem melhor compreensão da atividade biológica em relação à fadiga e estratégias que busquem maximizar os efeitos positivos do ginseng se fazem necessários.

**Palavras-Chaves:** Fadiga relacionada ao câncer, Neoplasias, Panax, Ginseng, Cuidado de enfermagem

## ABSTRACT

Abreu, Anna Karolina de Carvalho. **Effectiveness of ginseng to treat cancer-related fatigue: a systematic review** 2017. 82p. Master's Dissertation – Department of Nursing, School of Health Sciences, University of Brasília, Brasília, 2017.

Cancer-related fatigue is defined as a subjective feeling of physical, emotional, and/or cognitive distressing, persistent fatigue or exhaustion that is not associated with recent activities, but rather the disease itself and/or the relevant treatment. Because it directly affects the quality of life of cancer patients, several studies have been developed in order to identify an effective intervention to reduce or control this symptom. Ginseng, due to its pharmacological and physiological properties, including its ability to reduce fatigue, has been the subject of studies in several countries. Therefore, this study aimed to evaluate the effectiveness of ginseng for the treatment of cancer-related fatigue. It is a systematic review, whose protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), identified by the number CRD42016049804. The searches were carried out in the following electronic databases (beyond Google Scholar so as to include gray literature): PubMed, Cochrane CENTRAL, Web of Science, LILACS, Scopus, and CINAHL. Only clinical studies that evaluated the use of ginseng to reduce fatigue were included and analyzed. The searches resulted in a total of 601 potentially relevant articles. After the removal of duplicates, 323 articles were selected, of which 15 were read in full. Only three studies, published in English between the years 2010 and 2015, were included. American ginseng (*Panax quinquefolius*) was used at doses of 750 mg/day, 1,000 mg/day and 2,000 mg/day, and Asian ginseng (*Panax ginseng*) at a dose of 800 mg/day. In all studies, higher doses of ginseng were shown to be effective in reducing fatigue. Important limitations regarding the heterogeneity of the sample and the scales used to measure levels of cancer-related fatigue were also presented. Nevertheless, the results of this review demonstrate that ginseng may be an important substance for the management of this symptom. However, more studies that lead to a better understanding of the biological activity in relation to fatigue and strategies that seek to maximize the positive effects of ginseng are necessary.

**Keywords:** Cancer-related fatigue, Neoplasms, Panax, Ginseng, Nursing care.

## RESUMEN

Abreu, Anna Karolina de Carvalho. **Efetividade do ginseng no tratamento da fadiga relacionada ao câncer: revisão sistemática.** 2017. 82p. Disertación de Maestría – Departamento de Enfermería de Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Brasília, Brasília, 2017.

La fatiga relacionada con el cáncer se define como una sensación subjetiva de agotamiento o extenuación física, emocional y/o cognitiva, angustiante, persistente, que no está relacionada con la realización de actividades recientes, sino con la propia enfermedad y/o el tratamiento. Por afectar directamente la calidad de vida de los pacientes con cáncer, numerosos estudios se han desarrollado con el objetivo de identificar una intervención efectiva para la reducción o control de este síntoma. El ginseng, gracias a sus propiedades farmacológicas y fisiológicas, incluyendo su capacidad para disminuir la fatiga, ha sido el objeto de estudios en diferentes países. Por lo tanto, este estudio ha tenido como objetivo evaluar la efectividad del ginseng para el tratamiento de la fatiga relacionada con el cáncer. Se trata de una revisión sistemática, cuyo protocolo se ha registrado en el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), identificado por el número CRD42016049804. Las búsquedas se realizaron en las siguientes bases electrónicas de datos: PubMed, Cochrane CENTRAL, Web of Science, LILACS, Scopus y CINAHL; además del Google Académico para la búsqueda en la literatura gris. Solo se incluyeron y analizaron estudios clínicos que evaluaron el uso de ginseng para reducir la fatiga. Las búsquedas resultaron en un total de 601 estudios probablemente relevantes. Después de la eliminación de los duplicados, 323 artículos han sido seleccionados, de los cuales 15 fueron sometidos a una lectura en su totalidad. Solo se incluyeron tres estudios, publicados en inglés, entre los años 2010 y 2015. El ginseng americano (*Panax quinquefolius*) ha sido utilizado en dosis de 750 mg/día, 1.000 mg/día y 2.000 mg/día, y el ginseng asiático (*Panax ginseng*) en la dosis de 800 mg/día. En todos los estudios, las dosis más altas de ginseng se han revelado efectivas, en la reducción de la fatiga. Se han observado limitaciones importantes en cuanto a la heterogeneidad de la muestra y las escalas utilizadas para tomar las medidas de los niveles de fatiga relacionada con el cáncer. Sin embargo, los resultados de esta revisión sistemática indican que el ginseng puede ser una sustancia importante para el manejo de este síntoma. El desarrollo de estudios que posibiliten una mejor comprensión de la actividad biológica en relación a la fatiga y estrategias que busquen maximizar los efectos positivos del ginseng, no obstante, se hacen necesarios.

**Palabras clave:** Fatiga relacionada con el cáncer, neoplasias, Panax, Ginseng, Cuidado de enfermería.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Descrição da estratégia PICOS utilizada para a elaboração da questão norteadora da pesquisa. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	33
Quadro 2 – Estudos excluídos (n=12), Brasília-DF, Brasil, 2017.....	45
Quadro 3 – Risco de viés do estudo aberto incluído nesta revisão avaliado pelo Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS). Brasília, DF, Brasil, 2017.....	55

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia de busca final realizada na base PubMed, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	38
Tabela 2 - Estratégia de busca final realizada na base CINAHL, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	38
Tabela 3 - Estratégia de busca final realizada na base Scopus, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	39
Tabela 4 - Estratégia de busca final realizada na base Web of Science, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	39
Tabela 5 – Estratégia de busca final realizada na base Cochrane CENTRAL, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	40
Tabela 6 - Estratégia de busca final realizada na base LILACS, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	40
Tabela 7 - Estratégia de busca final realizada na base Google Scholar, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	41
Tabela 8 – Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano, título, objetivos e local de realização do estudo, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	48
Tabela 9- Apresentação dos artigos segundo autor, ano, escalas, intervenção, controle, seguimento (semanas), desfecho primário e resultados. Brasília, Brasil, 2017.....	52

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Periódicos de publicação dos estudos incluídos nesta revisão, Brasília, DF, Brasil, 2017.....	47
Gráfico 2 –Tipos de câncer incluídos nos estudos analisados. Brasília, DF, Brasil, 2017 .....	49
Gráfico 3 - Tipos de ginseng e respectivas doses diárias administradas. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	50

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ginseng na forma humana .....	24
Figura 2 - Classificação dos produtos do ginseng asiático por método de tratamento .....	26
Figura 3 – Fluxograma do processo de busca e seleção da literatura .....	46
Figura 4 - Escalas utilizadas, nos estudos incluídos nesta revisão, para mensurar os níveis de FRC, Brasília, Brasil, 2017.....	50
Figura 5 - Avaliação dos autores sobre cada item do risco de viés para os ensaios clínicos randomizados incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2017 .....	54



## LISTA DE SIGLAS

FRC	Fadiga Relacionada ao Câncer
LDH	Lactato desidrogenase
EUA	Estados Unidos
PPD	Protopanaxadiol
PPT	Protopanaxatriol
AMPc	monofosfato de adenosina cíclica
ONS	Oncology Nursing Society
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
QUORUM	Quality of Reporting of Meta-analysis
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
CINAHL	Cumulattive Index to Nursing and Allied Health Literature
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NLM	National Library of Medicine
NIH	National Institute of Health
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
SCI-EXPANDED	Science Citation Index Expanded
SSCI	Social Sciences Citation Index
A&HCI	Arts&Humanities Citation Index
CPCI_S	Conference Proceedings Citation Index-Science
CPCI-SSH	Conference Proceedings Citation Index-Social Science & Humanities
IMLA	Index Medicus Latino-Americano
MESH	Medical Subject Headings
DECS	Descritores em Ciências da Saúde

ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
MINORS	Methodological Index for Non-Randomized Studies
GABAergic Gamma	Aminobutyric Acid
BFI	Brief Fatigue Inventory
MFSI- SF	Multidimensional Fatigue Symptom Inventory – Short Form
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- fatigue subscale
ESAS	Edmonton Symptom Assessment Scale

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
1.1 FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER.....	21
1.2 AVALIAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE FRC.....	22
1.3 GINSENG.....	24
1.4 PANAX GINSENG E PANAX QUINQUEFOLIUS.....	27
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	30
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>3 MATERIAIS E MÉTODO</b> .....	<b>32</b>
3.1 PROTOCOLO E REGISTRO.....	32
3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	32
3.3 FONTES DE INFORMAÇÃO.....	34
3.3.1 PubMed.....	34
3.3.2 Cochrane CENTRAL .....	34
3.3.3 Web of Science.....	34
3.3.4 Scopus.....	35
3.3.5 LILACS.....	35
3.3.6 CINAHL.....	36
3.3.7 Literatura cinzenta.....	36
3.3.7.1 Google Acadêmico.....	36
3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	36
3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	42
3.6 PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	42
3.7 RISCO DE VIÉS.....	43
3.7.1 Instrumento de avaliação do risco de viés da Colaboração Cochrane.....	43
3.7.2 Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) .....	43
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>45</b>
4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	45
4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	47

4.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	54
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>57</b>
5.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS.....	57
5.2 LIMITAÇÕES .....	61
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>
<b>8 APÊNDICES.....</b>	<b>75</b>
<b>9 ANEXO.....</b>	<b>79</b>

# ***INTRODUÇÃO***

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER

A fadiga relacionada ao câncer (FRC) é definida como uma sensação subjetiva de cansaço ou exaustão física, emocional e/ou cognitiva, angustiante, persistente, que não está associada a realização de atividades recentes, mas sim à própria doença e/ou ao tratamento oncológico, interferindo diretamente nas atividades de vida diária dos indivíduos por ela acometidos. Raramente é um sintoma isolado, comumente está relacionada a dor, angústia, anemia e distúrbio do sono (NCCN, 2017).

A descrição dos sintomas pelos pacientes possibilita duas formas de interpretação da origem da FRC: a periférica, originada pelos músculos, devido a sintomas associados à fraqueza e, a central, em razão da diminuição da concentração desses indivíduos, manifestada por uma falha do sistema nervoso central para transmitir impulsos neuromotores (ALVES et. al., 2017; PLATT, GROSS, DAVIS, 2014).

A FRC é frequentemente relatada por pacientes com câncer, especialmente por aqueles que estão realizando quimioterapia citotóxica antineoplásica, radioterapia, transplante de medula óssea ou tratamento com modificadores de resposta biológica. Estudos recentes demonstram alta prevalência deste sintoma (70 – 100%) em pacientes com câncer e sua relação com a localização do tumor e tratamentos realizados para o controle da doença, sendo mais comum em mulheres e pacientes com câncer metastático (NCCN,2017; KUHNT, 2017; TIAN et. al., 2016; FRANC et. al., 2014).

Um estudo que analisou, por um período de 3 meses, a prevalência de FRC em pacientes submetidos a diferentes modalidades terapêuticas demonstrou que 74-76% dos pacientes submetidos a quimioterapia apresentaram o sintoma, enquanto que naqueles que realizavam radioterapia a prevalência foi de 84-86%. Durante a quimioterapia, observou-se uma correlação entre os medicamentos vimblastina, dacarbazina e ciclofosfamida e persistência de fadiga por mais de duas semanas. Os resultados revelaram também que cerca de 80% dos participantes, independente do diagnóstico, experimentaram FRC durante o curso de tratamento (BANIPAL, SINGH, SINGH, 2017).

Os mecanismos específicos envolvidos na fisiopatologia da FRC apresentam evidências limitadas e são pouco conhecidos, podendo ser resultado de diversos fatores como os efeitos do câncer, ação do tratamento sobre o sistema nervoso central, metabolismo

energético muscular, sono, ritmo circadiano, mediadores inflamatórios e de estresse, ativação do sistema imune, alterações hormonais relacionadas aos efeitos sobre o eixo hipotálamo-pituitário, menopausa precoce ou privação androgênica em homens (NCC, 2017; CAMPOS et. al., 2011).

Muitos fatores podem estar relacionados à ocorrência ou agravamento da FRC e identificar aqueles com maior probabilidade de ser causa e agravante possibilitam a prevenção, o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de ações para o seu controle. Estudos que avaliaram a fadiga em pacientes com câncer apontaram que dor, náusea/vômito, dispnéia, perda de apetite, ter sido assistido em hospital público, distúrbio do sono e diminuição na *performance status* são fatores que estão associados a FRC. E que o aumento nos níveis de proteína C reativa, um dos principais marcadores da inflamação, é um importante fator preditor (MOTA, 2008; PAIVA, PAIVA, 2013).

Dos sintomas supracitados, náuseas e vômitos apresentam o maior coeficiente de correlação com a FRC. Acredita-se que tal fato ocorra devido aos efeitos fatigantes da náusea e a possível associação do vômito à desnutrição e à anemia. Outro sintoma que apresenta uma forte correlação com a FRC é a falta de apetite por apresentar mecanismos fisiopatológicos semelhantes à da fadiga e por, algumas vezes, estar associada a caquexia, síndrome caracterizada por perda profunda do tecido adiposo e do músculo esquelético, aumento do gasto de energia no repouso e redução na *performance status* (PAIVA, PAIVA, 2013; PEOPLES et. al., 2016).

Distúrbios do sono como insônia e sonolência diurna são prevalentes e muitas vezes problemas crônicos em pacientes com câncer e embora a relação com a FRC ainda não tenha sido cientificamente determinada estão fortemente associadas (RAY et. al. 2008).

## 1.2 AVALIAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FRC

Devido a alta prevalência e interferência direta na qualidade de vida dos pacientes, recomenda-se que a FRC seja investigada pela equipe de saúde, mensurada e manejada de maneira adequada. Para isso, as instituições de saúde que possuem serviços de oncologia devem dispor de profissionais de saúde com experiência em avaliação e gerenciamento de fadiga para que o sintoma possa ser identificado e tratado em tempo hábil (NCCN, 2017).

A avaliação da FRC deve ocorrer na visita clínica inicial e seguir em intervalos apropriados durante e/ou após o tratamento de câncer. O diagnóstico deverá ocorrer após a exclusão de causas reversíveis ou tratáveis como hipotireoidismo, anemia, distúrbios do sono,

dor, estresse emocional, climatério, efeitos adversos de medicação, distúrbios eletrolíticos ou patologias, tais como insuficiência cardíaca, miopatias e fibrose pulmonar (NCCN, 2017; CAMPOS et. al., 2011).

Diversas escalas, unidimensionais ou multidimensionais, foram desenvolvidas para avaliar esse sintoma e, elas apresentam diferentes pontos fortes e fracos entre si, principalmente no que se refere a variação na quantidade de itens, nas dimensões que analisam e em suas propriedades psicométricas (MILTON, STONE, 2008).

Inicialmente, foram validadas para outras populações mas, rapidamente, foram validadas em pacientes com câncer e incorporadas a prática clínica em oncologia. Todavia, ressalta-se a importância de se utilizar escalas padronizadas e validadas, pois permite aos profissionais avaliar o curso da FRC ao longo do tempo e, também, comparar o comportamento do sintoma entre vários subgrupos de pacientes (MILTON, STONE, 2008; WEIS et. al., 2017).

Embora nos últimos anos a conscientização e o estudo deste sintoma tenha crescido, ainda não foi identificada intervenção padrão para redução ou controle da FRC. Contudo, terapias não farmacológicas têm sido indicadas para tratamento de pacientes com níveis leves de FRC (CAMPOS et. al., 2011 WANG, WOODRUFF, 2015). Para os casos de fadiga persistente, piora do quadro inicial ou pacientes que apresentam níveis moderado ou severo do sintoma, há indicação de terapia farmacológica, isolada ou combinada. Os medicamentos mais utilizados são: o cloridrato de paroxetina, modafinil ou armodafinil, cloridrato de metilfenidato ou deximetilfenidato, dexafetamine e metilprednisolone (MUSTIAN et. al., 2017).

Diversos tipos de terapias complementares tem sido utilizadas para redução e/ou controle deste sintoma. Dentre elas destacam-se a hipnose, yoga, massagem, terapia de relaxamento, acupuntura e uso de plantas, cuja espécie que mais se destaca é o ginseng (WANG, PENG, XIE, 2009; WANG, WOODRUFF, 2015).

A segurança clínica e a ação do ginseng na redução dos níveis de FRC vem sendo demonstradas mediante a realização de diversos estudos que apontam que essa substância pode ser promissora para o tratamento de fadiga. Na maioria dessas evidências científicas o ginseng além de ser utilizado de forma isolada por via oral é também administrado por via subcutânea por meio da farmacopuntura de nervo autonômico e associado a outras substâncias como



metilfenidato, *Liriope spicata* e *Schizandrae fructus* (CHANG et. al., 2017; PARK et. al., 2015; LUN et. al., 2012).

### 1.3 GINSENG

Descoberto nos montes da Manchúria, na China, o ginseng teve seu primeiro registro para uso terapêutico há cerca de 2.000 anos. Por sua raiz assemelhar-se ao corpo humano recebeu esse nome, que é oriundo da palavra chinesa “*rensheng*”, que significa “humano” (Figura 1). É uma planta perene, adaptógena, pertencente ao gênero *Panax* da família *Araliaceae*, caracterizada pela produção de pequenas bagas (frutos), folhas largas verde-escuras e raízes substancialmente corpulentas. Embora suas raízes sejam a parte mais utilizada na medicina chinesa, as folhas e bagas também apresentam fortes propriedades medicinais (RADAD et. al., 2006; KACHUR, SUNTRES, 2016; BISWAS, MATHUR, MATHUR, 2017).

Figura 3 - Ginseng na forma humana.



Fonte: NAIR, SELLATURAY, SRIPRASAD, 2012<sup>1</sup>.

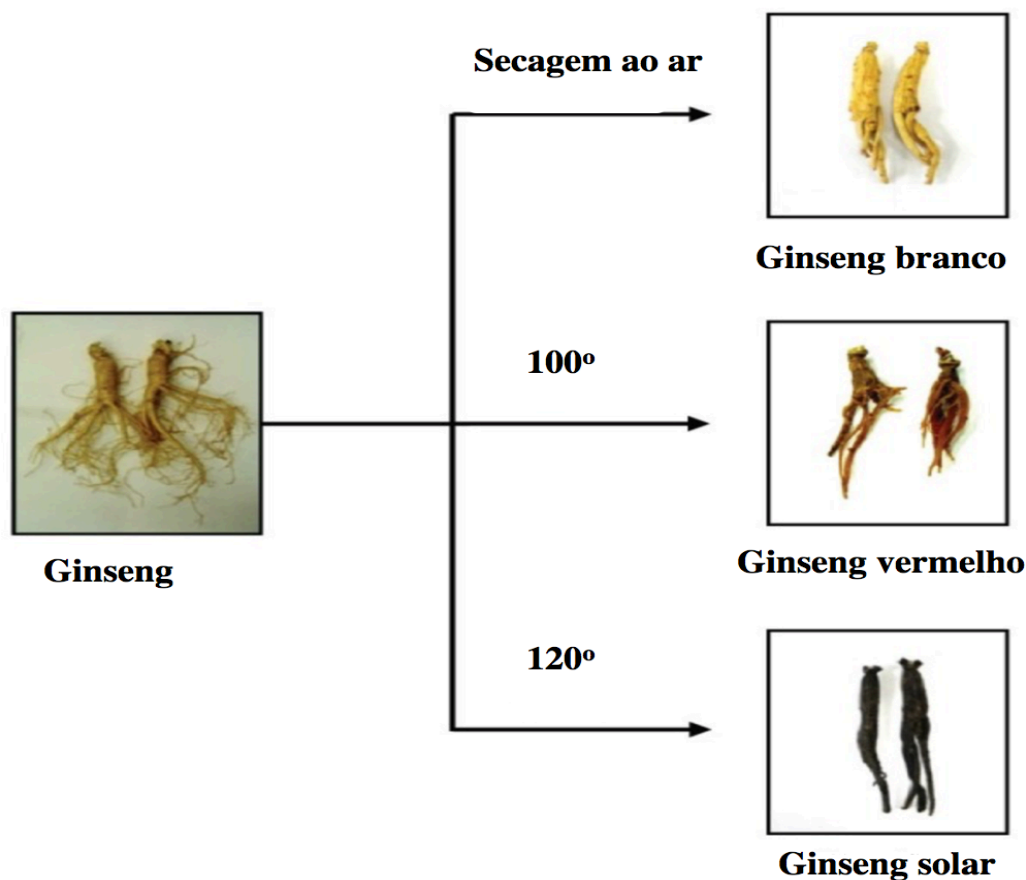
<sup>1</sup> NAIR, R.; SELLATURAY, S.; SRIPRASAD, S. The history of ginseng in the management of erectile dysfunction in ancient China (3.500-2.600 BCE). *Indian J Urol*, v. 28, n. 1, p.15-20. 2012

Possui 11 espécies, dentre as quais destacam-se o ginseng japonês (*Panax japonicas*), notoginseng (*Panax notoginseg*), ginseng nepalês (*Panax pseudoginseng*), ginseng vietnamita (*Panax vietnamensis*), ginseng anão (*Panax trifolius*), ginseng americano (*Panax quinquefolius*) e ginseng asiático (*Panax ginseng*). A espécie ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*), apesar de dispor dessa nomenclatura popular, não pertence a espécie ginseng e sim ao gênero *Eleutherococcus*, por apresentar uma composição química completamente diferente (KACHUR, SUNTRES, 2016; ZHANG, VIRGOUS, 2016)

Os principais produtores, China, Coreia do Sul, Canadá e Estados Unidos (EUA), são responsáveis por cerca de 99% da produção mundial de ginseng, os quais são distribuídos para mais de 35 países nas mais diversas formas (fresco, seco, fervido e seco, vermelho e associados a outros produtos) podendo ser consumido como alimento, suplemento dietético e, também, como suplemento médico terapêutico. Em 2013, o mercado mundial de ginseng, incluindo raiz de ginseng e os produtos processados, faturou um valor estimado em US\$ 2.084 milhões (ZHANG et. al., 2017).

Na China, as raízes de ginseng são colhidas quando a planta tem entre 3 e 6 anos de idade e, em seguida, são submetidas à diferentes formas de tratamento, conforme descrito na figura 2. O cozimento é um método bastante eficaz no fortalecimento das propriedades do ginseng, por isso nos países asiáticos o ginseng vermelho é mais utilizado do que o branco, uma vez que o vapor induz mudanças nas substâncias químicas e aumenta as atividades biológicas do ginseng. No intuito de melhorar cada vez mais essas atividades, um novo método de processamento térmico de ginseng realizada em autoclave a temperaturas mais altas que do ginseng vermelho vem sendo desenvolvido e seu produto é denominado ginseng solar (CHEN et. al., 2017; KANG et. al., 2013).

Figura 4 - Classificação dos produtos do ginseng asiático por método de tratamento.



Fonte: KANG et. al., 2013<sup>2</sup>. Tradução.

Curiosamente, após estas formas de tratamento, as raízes diferem na quantidade de ginsenosídeos (composto bioativo do ginseng). Outros aspectos também podem influenciar na quantidade desse composto, tais como a espécie, idade da planta, a parte da planta, o método de conservação, a estação do ano em que foi realizada a colheita e o método de extração. A diferença da quantidade de ginsenosídeos entre as espécies pode ser a razão para as diversas funções dos diferentes produtos de ginseng (CHEN et. al, 2017; RADAD et. al., 2006).

As saponinas esteróides, também denominadas ginsenosídeos, estão classificadas em três categorias químicas principais, os glicosídeos do protopanaxadiol (ginsenosídeos do tipo PPD), os glicosídeos do protopanaxatriol (ginsenosídeos do tipo PPT) e os ginsenosídeos do tipo oleanano. Mais de 40 tipos de ginsenosídeos já foram identificados, sendo que os

<sup>2</sup> KANG, K.S. et. al. Heat-processed Panax ginseng and diabetic renal damage: active components and action mechanism. J Ginseng Res, v. 37, n.4, p.379-388.2013

principais do grupo PPD são o Rb1, Rb2, Rc, Rd e Rg3, os do grupo PPT o Re, Rg1 e Rh1 e o Ro do grupo oleano (PALANIYANDI, SUH, YANG, 2017; TAN, YEO, POPOVICH, 2017).

Atualmente, estima-se que mais de seis milhões de americanos consumam, regularmente, produtos derivados do ginseng devido aos inúmeros efeitos farmacológicos e fisiológicos, incluindo propriedades anticancerígenas, antidiabéticas, imunomoduladoras, neuroprotetoras, radioprotetoras, antiamnésicas e antiestress. Sua capacidade de diminuir a fadiga, melhorar a circulação sanguínea, reduzir os sintomas da menopausa, aumentar a função imunológica tem sido alvo de estudos em diversos países (RADAD et. al., 2006; SONG et. al., 2017; PARK et. al., 2017)

#### 1.4 PANAX GINSENG E PANAX QUINQUEFOLIUS

*Panax ginseng* e o *Panax quinquefolius* são as espécies de ginseng mais cultivadas e comercializadas devido aos efeitos medicinais, incluindo estimulação do sistema imunológico, atividade anticancerígena e redução de níveis de glicose no sangue. Apesar de serem originalmente diferentes e apresentarem algumas propriedades farmacológicas e valores medicinais distintos, essas espécies, devido a suas semelhanças morfológicas, são facilmente comercializadas ilegalmente, sendo o *P. quinquefolius* vendido como *P. ginseng* que dispõe de melhor preço e reputação (JUNG et. al., 2014; LIU et. al., 2016).

O *P. ginseng* CA Meyer, também conhecido como ginseng asiático ou ginseng coreano, foi descoberto em 1843 pelo botânico russo Carl A. Meyer e é uma das plantas medicinais mais importantes do mundo; devido às muitas variedades de saponina e polissacarídeo, é comumente utilizada no Leste Asiático. Os ginsenosídeos dessa espécie apresentam uma estrutura bastante complexa, o que torna difícil a sua sintetização de forma artificial e, dos vários identificados, os principais são o Rg1, Rb1, Rc, Rd, Re e Rf (ZHANG, VIRGOUS, SI, 2016; ZHANG et. al., 2017).

O *P. Quinquefolius*, também conhecido como ginseng americano ou xiyangshen, foi descoberto em 1761 por Lafitau J.F. com ajuda de nativos americanos. Atualmente, é produzido principalmente em Ontário (Canadá) e Wisconsin (EUA), sendo o quinto produto natural mais utilizado nos EUA. As raízes dessa espécie também contêm componentes farmacológicos ativos valiosos que incluem, além do ginsenosídeos, poliacetilenos, compostos polifenólicos e polissacarídeo ácidos. Dos 150 ginsenosídeos conhecidos do *Panax ginseng*, no mínimo 30 também estão presentes no *Panax quinquefolius* sendo os principais Rb1, Rc, Rd, Re, Rg e Rb3 (ZHANG, VIRGOUS, 2016; PUNJA, 2011).

A ação do ginseng na redução dos níveis de fadiga é pouco conhecida, mas acredita-se que alguns mecanismos biológicos dessa substância possibilitam uma redução da fadiga física e mental, além de aprimorar o desempenho físico. As propriedades glicêmicas do ginseng e o aumento no desempenho cognitivo gerado pelo seu uso podem estar relacionados com redução da fadiga mental, por afetar a atividade cerebral, devido ao aumento nos níveis corticais de dopamina, noradrenalina, serotonina e monofosfato de adenosina cíclica (AMPC) e, também, devido ao aumento da energia produzida aerobiamente no cérebro (BACH et. al., 2016).

A redução dos níveis de fadiga física ocorre devido a capacidade do ginseng em renovar e/ou aumentar as reservas de energia no corpo, facilitando as reações bioquímicas que produzem energia e, também, a recuperação. A estimulação do eixo córtex hipotálamo-hipófise-adrenal e aumento da resistência ao estresse do exercício, metabolismo miocárdico aumentado, aumento dos níveis de hemoglobina, vasodilatação, aumento do consumo de oxigênio pelo músculo e melhora do metabolismo mitocondrial, supostamente poderiam aumentar o desempenho físico (BACH et. al., 2016).

A *Oncology Nursing Society* (ONS) dispõe de um sistema de avaliação Overview conhecido por *'Putting Evidence into Practice'*, formado por enfermeiros pesquisadores, enfermeiros assistenciais com prática avançada e *staff nurses*, projetado para fornecer intervenções baseadas em evidências que podem ser utilizados para planejar o cuidado individual do doente, a educação do paciente, educação em enfermagem e melhoria na qualidade da assistência e pesquisa. De acordo com esse sistema, o ginseng poderá tornar-se uma intervenção possível para o tratamento de FRC devido às evidências científicas existentes que corroboram sua efetividade (ONS, 2017).

Considerando que a FRC é um sintoma que afeta a qualidade de vida dos pacientes e que o ginseng vem sendo avaliado como uma intervenção possível para o tratamento deste sintoma, o presente estudo buscou avaliar se o uso de ginseng por pacientes com câncer é efetivo para reduzir e/ou controlar os níveis de FRC nesta população.

***OBJETIVOS***

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a efetividade do uso de ginseng para o tratamento de fadiga relacionada ao câncer.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar evidências científicas que avaliem a efetividade do uso de ginseng no tratamento de fadiga relacionada ao câncer;

Descrever os principais tipos de ginseng utilizados, dosagem e período de seguimento dos estudos;

Avaliar os escores de fadiga relacionado ao câncer antes, durante e após a intervenção;

Classificar quanto ao risco de viés os estudos incluídos.

# ***MATERIAIS E MÉTODO***

---



### 3 MATERIAIS E MÉTODO

#### 3.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática está de acordo com as recomendações propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Anexo A).

O PRISMA, revisão e expansão do *checklist* e fluxograma *Quality of Reporting of Meta-analysis* (QUORUM), possui 27 itens e um fluxograma de 4 etapas (identificação, seleção, elegibilidade e inclusão) que tem por objetivo ajudar no aprimoramento de relatos das revisões sistemáticas e meta-análises e, apesar de não ser um instrumento que avalia a qualidade, é útil para realizar uma avaliação crítica desses estudos, uma vez que o conjunto de itens possibilita a transparência dessas declarações (MOHER et. al., 2009).

Registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), o protocolo desta revisão está registrada sobre o número CRD42016049804 e pode ser acessado pelo endereço eletrônico <[https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42016049804](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016049804)> e identificado pelo número de registro CRD42016049804 (PROSPERO, 2017).

O PROSPERO, lançado pela Universidade de York em fevereiro de 2011, é um registro internacional que permite a documentação permanente de 22 itens obrigatórios e 18 opcionais sobre o protocolo de uma revisão (concepção e realização) e tem por objetivo reduzir o número de revisões duplicadas. Ao exigir inicialmente a documentação dos métodos, o registro possibilita maior transparência no processo de revisão, permitindo aos autores comparar além dos métodos, resultados e análises de estudos já realizados e avaliar se tais mudanças irão interferir nos resultados da sua revisão (MOHER et. al., 2015).

#### 3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A busca por informações relevantes que respondam as questões clínicas se dá mediante a elaboração de uma pergunta de pesquisa precisa e específica. A estratégia PICO é amplamente conhecida por facilitar a identificação dessas informações, uma vez que divide a pergunta em quatro componentes e ajuda a evitar a realização de pesquisas desnecessárias, concentrando as buscas no objetivo do estudo (ASLAM, EMMANUEL, 2010; SANTOS, PIMENTA, NOBRE, 2007).

O acrônimo PICO é formado pela inicial das palavras População ou problema, Intervenção ou tratamento de interesse, Comparação ou controle e Outcomes (Desfecho) e, por vezes, é importante acrescentar a inicial S que se refere ao tipo de estudo (study type), formando então o acrônimo PICOS (GALVÃO, PEREIRA, 2014). Assim, ao utilizar os elementos dessa estratégia foi possível elaborar a questão norteadora desse estudo, a saber: “Em pacientes com neoplasia maligna, o uso do ginseng é efetivo na redução da FRC? ”; além de elencar os critérios de inclusão e exclusão.

A estratégia PICOS encontra-se descrita no Quadro 1.

Quadro 1 – Descrição da estratégia PICOS utilizada para a elaboração da questão norteadora da pesquisa. Brasília, DF, Brasil, 2017

Acrônimo	Descrição
P	Pacientes com neoplasia maligna
I	Ginseng
C	-
O	Redução dos níveis de FRC
S	Ensaio clínico randomizado Ensaio clínico não randomizado

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Foram incluídos estudos de intervenção cujo objetivo foi investigar o uso de ginseng para o tratamento da FRC, não havendo restrições quanto ao ano de publicação ou de realização da pesquisa e idioma. Os critérios de exclusão previam a retirada de estudos por razões como: 1) O tipo de estudo ou publicação: estudos observacionais, descritivos, retrospectivos, revisões, relatos de casos, resumo apresentado em congressos e conferências, protocolos de estudo, carta ao editor, opiniões pessoais, dissertação, tese, análise institucional e manuais; 2) Estudos em que, nos grupos de intervenção, o ginseng apresentava-se associado

a outras substâncias; 3) Incapacidade de identificar participantes que apresentam FRC no início da pesquisa.

### 3.3 FONTES DE INFORMAÇÃO

As buscas foram conduzidas nas seguintes bases eletrônicas de dados: US National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane CENTRAL), Coleção Principal do Web of Science (Web of Science), Scopus, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL).

#### 3.3.1 Pubmed

O PubMed é uma base eletrônica de dados que conta com um poderoso sistema de busca que é mantido e desenvolvido na *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), uma divisão da *National Library of Medicine* (NLM), localizado no *National Institute of Health* (NIH) e compreende mais de 26 milhões de citações para a literatura biomédica da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), revistas de ciências da vida e livros on-line (PUBMED, 2005).

Frequentemente atualizado, o conteúdo bibliográfico do PubMed incorpora áreas biomédicas, além de links para os textos completos na internet e sites de editoriais participantes (PUBMED, 2005).

#### 3.3.2 Cochrane CENTRAL

A *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane CENTRAL) tem como objetivo principal concentrar um abrangente número de relatórios de ensaios controlados randomizados e quase-randomizados que apresentam detalhes bibliográficos como autor, fonte, ano e, frequentemente, o resumo, mas nunca a versão completa desses artigos. Esses registros são extraídos dos bancos de dados eletrônicos (principalmente o MEDLINE e o Embase) independente da língua ou data de publicação podendo ser, também, derivados de outras fontes publicadas ou não (COCHRANE, 2017).

### 3.3.3 Web of Science

A *Web of Science* – Coleção Principal (*Thomson Reuters Scientific*) é uma base de dados de referências e índice de citações com mais de 9.000 periódicos indexados que conecta publicações e pesquisadores por meio de um banco de dados que abrange as mais diversas áreas do conhecimento e, há mais de 100 anos, acompanha pesquisas totalmente indexadas, incluindo mais de 61 milhões de registros das principais revistas, conferências e livros (WEB OF SCIENCE, 2017).

No Brasil pode ser acessado por meio do Portal de Periódicos CAPES, oferecendo possibilidade de consulta a 5 coleções: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), Social Sciences Citation Index (SSCI), Arts&Humanities Citation Index (A&HCI), Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI\_S) e Conference Proceedings Citation Index-Social Science & Humanities (CPCI-SSH) (CAPES, 2017).

### 3.3.4 Scopus

A Scopus é uma base eletrônica de dados que disponibiliza acesso a resumos e citações da literatura científica de várias áreas do conhecimento (ciência, tecnologia, biomédicas e humanas). Revisada por pares conta com ferramentas bibliométricas para acompanhar, analisar e visualizar a pesquisa (ELSEVIER, 2017).

O conteúdo da Scopus inclui 21.000 títulos de mais de 5.000 editoras internacionais como a Cambridge University Press, Elsevier, Springer, Willey-Blackwell, Nature Publishing Group e o Instituto de Engenheiros Elétricos e Eletrônicos (ELSEVIER, 2017).

### 3.3.5 LILACS

A Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) foi criada em 1985 para substituir o *Index Medicus Latino-Americano* (IMLA). Trata-se de um índice e repositório bibliográfico da produção científica e técnica em saúde publicada na América Latina e no Caribe. Em âmbito regional é coordenada pela BIREME/OPAS/OMS e tem como objetivo controlar e disseminar a literatura científico-técnica latino-americana e do Caribe na área da Saúde (LILACS, 2017).

Esta base, disponível em três idiomas (português, espanhol e inglês), é um resultado da cooperação de centros de pesquisa de 37 países da América Latina e Caribe e complementa

índices internacionais como MEDLINE e *Web of Science*. Nela estão descritas e indexadas teses, livros, capítulos de livros, anais de congressos e conferências, relatórios técnico-científicos e artigos de revistas relacionados à área da saúde (LILACS, 2017).

### 3.3.6 CINAHL

A Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL) é um banco de dados que fornece publicações do *National League for Nursing* and *The American Nurses Association*. Além de indexações de literatura da área da enfermagem, também são indexadas publicações de áreas como biomedicina, ciências da saúde, biblioteconomia, medicina alternativa/complementar, saúde do consumidor e mais 17 disciplinas associadas à saúde (EBSCO, 2017).

### 3.3.7 Literatura cinzenta

A literatura cinzenta é um conjunto de publicações não monitorada por editores científicos ou comerciais e incluem relatórios governamentais, teses, dissertações e resumos (PEREIRA, GALVÃO, 2014).

A busca de estudos na literatura cinzenta é recomendada para elaboração da revisão sistemática e sua relevância varia entre as áreas de conhecimento (PEREIRA, GALVÃO, 2014). Nesta revisão, a busca na literatura cinzenta se deu por meio do Google Acadêmico (*Google Scholar*) ferramenta que permite, aos pesquisadores, acessar de maneira simples artigos, teses, livros, resumos e opiniões de tribunais, de editoras acadêmicas, sociedades profissionais, repositórios online, universidades e conteúdo de outros sites ordenados de acordo com sua relevância na área (GOOGLE, 2017).

## 3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os estudos foram identificados utilizando estratégias de buscas adequadas a cada base eletrônica de dados, em que descritores controlados e palavras-chaves, previamente selecionados, apresentavam-se dispostos de acordo com a estratégia PICOS, onde o operador booleano AND foi utilizado para separar cada item dessa estratégia resultando na interseção P AND I AND O e o operador booleano OR para separar os descritores específicos dentro de cada item.

Os descritores controlados foram identificados no *Medical Subject Headings (MESH)* e foram utilizado para busca no PubMed, no CINAHL, Cochrane CENTRAL, Scopus e Web of Science. Para busca no LILACS e Google Scholar, os descritores foram localizados por meio do DECS (Descritores em Ciências da Saúde). A leitura prévia de artigos relacionados ao tema em estudo possibilitou a identificação das palavras-chave.

Após identificação de palavras-chave e descritores controlados, iniciou-se, no PubMed, a busca por artigos que pudessem responder à questão norteadora do estudo. Nessa base de dados, a busca com termos no plural e singular foi realizada com aspas (Tabela 1).

No CINAHL (tabela 2), Scopus (tabela 3), Web of Science (tabela 4) e Cochrane CENTRAL (tabela 5) as buscas foram realizadas inserindo descritores no plural e singular não sendo estabelecido limites de buscas. Duas particularidades podem ser observadas: uma no CINAHL, pois o marcador de texto (TX) é utilizado para determinar que os descritores seriam buscados ao longo do texto e a outra no Scopus, que na tentativa de especificar a busca por artigos que respondam à questão da pesquisa, utilizou o número mínimo de descritores.

No LILACS (tabela 6) a busca foi realizada sem aspas e por ser uma base trilingue os descritos foram utilizados em inglês, português e espanhol. No Google Scholar (tabela 7) a mesma estratégia foi utilizada, sendo incluído apenas o uso das aspas na tentativa de filtrar melhor os resultados.

Tabela 1 - Estratégia de busca final realizada na base PubMed, Brasília, DF, Brasil, 2017.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
PubMed	("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "cancers"[All Fields] OR "cancer" [All Fields]) AND (Panax"[MeSH Terms] OR "Panax" [All Fields] OR "Ninjin"[All Fields] OR "Schinseng"[All Fields] OR "Renshen"[All Fields] OR "Jen Shen"[All Fields] OR "Ginseng"[All Fields] OR "Panax ginseng"[All Fields] OR "ginseng, Panax"[All Fields] OR "Panax notoginseng"[MeSH Terms] OR "Panax notoginseng"[All Fields] OR "notoginseng"[All Fields] OR "Panax notoginseng extract"[All Fields] OR "Xue shuan tong"[All Fields] OR "Xueshuantong"[All Fields]) AND ("fatigue"[MeSH Terms] OR fatigue[Text Word] OR "fatigue syndrome, chronic"[MeSH Terms] OR "chronic fatigue syndrome"[All Fields] OR "fatigue syndrome, chronic"[All Fields] OR "cancer-related"[All Fields] OR "lassitude" [All Fields])	56

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Tabela 2 - Estratégia de busca final realizada na base CINAHL, Brasília, DF, Brasil, 2017.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
CINAHL	(TX("neoplasms"OR "neoplasms"OR "tumour"OR "cancers"OR "cancer")) AND (TX("panax" OR "Ninjin" OR "Schinseng" OR "Renshen" OR "Jen Shen" OR "Ginsengs" OR "Panax ginseng" OR "ginseng, Panax" OR "Panax notoginseng" OR "Panax notoginseng" OR "notoginseng"OR "Panax notoginseng extract" OR "Xue shuan tong"OR "Xueshuantong")) AND (TX("Fatigue"OR "fatigue syndrome, chronic" OR "chronic fatigue syndrome"OR "fatigue syndrome, chronic" OR "cancer-related" OR "lassitude"))	318

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 3 - Estratégia de busca final realizada na base Scopus, Brasília, DF, Brasil, 2017.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
SCOPUS	("neoplasms" OR "neoplasm" OR "tumour" OR "tumor" OR "cancers" OR "cancer") AND ("Panax" OR "Ninjin" OR "Schinseng" OR "Renshen" OR "Jen Shen" OR "Ginseng" OR "Panax ginseng" OR "ginseng, Panax" OR "Panax notoginseng" OR "Panax notoginseng" OR "notoginseng" OR "Panax notoginseng extract" OR "Xue shuan tong" OR "Xueshuantong") AND ("fatigue" OR "fatigue syndrome, chronic" OR "chronic fatigue syndrome" OR "fatigue syndrome, chronic" OR "cancer-related" OR "lassitude")	156

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 4 - Estratégia de busca final realizada na base Web of Science, Brasília, DF, Brasil, 2017.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
Web of Science	("neoplasms" OR "neoplasm" OR "tumour" OR "tumor" OR "cancers" OR "cancer") AND ("Panax" OR "Ninjin" OR "Schinseng" OR "Renshen" OR "Jen Shen" OR "Ginseng" OR "Panax ginseng" OR "ginseng, Panax" OR "Panax notoginseng" OR "Panax notoginseng" OR "notoginseng" OR "Panax notoginseng extract" OR "Xue shuan tong" OR "Xueshuantong") AND ("fatigue" OR "fatigue syndrome, chronic" OR "chronic fatigue syndrome" OR "fatigue syndrome, chronic" OR "cancer-related" OR "lassitude")	57

Fonte: Elaborado pela própria autora.



Tabela 5 – Estratégia de busca final realizada na base Cochrane CENTRAL, Brasília, DF, Brasil, 2017.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
Cochrane CENTRAL	("neoplasms" OR "neoplasm" OR "tumour" OR "tumor" OR "cancers" OR "cancer") AND ("Panax" OR "Ninjin" OR "Schinseng" OR "Renshen" OR "Jen Shen" OR "Ginseng" OR "Panax ginseng" OR "ginseng, Panax" OR "Panax notoginseng" OR "Panax notoginseng" OR "notoginseng" OR "Panax notoginseng extract" OR "Xue shuan tong" OR "Xueshuantong") AND ("fatigue" OR "fatigue syndrome, chronic" OR "chronic fatigue syndrome" OR "fatigue syndrome, chronic" OR "cancer-related" OR "lassitude")	14

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 6 - Estratégia de busca final realizada na base LILACS, Brasília, DF, Brasil, 2017.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
LILACS	(neoplasms OR neoplasm) AND (Panax OR Ginseng) AND (fatigue OR fadiga OR fadiga)	0

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 7 - Estratégia de busca final realizada na base Google Scholar, Brasília, DF, Brasil, 2017.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
Google Scholar	("neoplasms" OR "neoplasm") AND ("Panax" OR "Ginseng") AND ("fatigue" OR "fatiga" OR "fadiga")	642

Fonte: Elaborado pela própria autor

### 3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As referências oriundas das buscas nas bases eletrônicas de dados foram exportadas para o EndNote™ basic para remoção das duplicatas. Este é um software, desenvolvido pela empresa Thomson Reuters para gerenciar referências bibliográficas, cujo acesso é gratuito aos usuários (GARCIA, 2015).

Removida as duplicadas, os artigos foram exportados para o COVIDENCE, um site sem fins lucrativos que trabalha em parceria com a Cochrane e tem por objetivo aumentar a produção de revisões sistemáticas nas áreas relacionadas à saúde e bem-estar (COVIDENCE, 2017). Permite realizar avaliação de títulos e resumos pareada por dois revisores e leitura na íntegra dos estudos selecionados. Além disso, o site possui sistema que possibilita a identificação dos motivos de exclusão apontado por cada revisor.

Nesta revisão sistemática, a avaliação de títulos e resumos foi realizada por dois revisores de forma independente, e em caso de divergências, um terceiro revisor era consultado. Da mesma forma procedeu-se a leitura na íntegra dos artigos que restaram.

### 3.6 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Dos artigos selecionados foram extraídas informações por meio de instrumento (Apêndice 1) elaborado pelos autores que continham informações sobre: título, ano de publicação, autores, idioma, local onde foi realizada a pesquisa, periódico em que foi publicado, objetivo, tipo de estudo, características da amostra (tamanho amostral, diagnóstico, tipo de tratamento a que os pacientes foram submetidos, critérios de inclusão e exclusão), características da intervenção (tipo de ginseng e dose) e controle (tipo substância) utilizados, seguimento, desfecho primários, escalas utilizadas para mensurar o desfecho primário e outros resultados.

Os dados de interesse foram extraídos por dois revisores e, caso houvesse divergências, estas eram resolvidas por meio de conversas com o terceiro revisor.

### 3.7 RISCO DE VIÉS

Dois instrumentos foram utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nessa revisão (APÊNDICE 2 e 3), dado que dos três estudos incluídos dois eram ensaios clínicos randomizados e um não randomizado.

### 3.7.1 Instrumento de avaliação de risco de viés da Colaboração Cochrane

Trata-se de ferramenta utilizada para avaliar o risco de viés de Ensaio Clínico Randomizado (ECR) que é composta por sete domínios, a saber: geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés. E de acordo com a avaliação destes domínios, os estudos podem ser classificados como baixo risco de viés, risco de viés incerto ou alto risco de viés (HIGGINS, GREEN, 2011; CARVALHO, SILVA, GRANDE, 2013).

A figura que sumariza o julgamento do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão foi elaborada por meio do software *Review Manager 5.3*, desenvolvido pela Colaboração Cochrane, de acesso gratuito que é utilizado por pesquisadores para produção de revisões sistemáticas (CARVALHO, SILVA, GRANDE, 2013).

### 3.7.2 Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)

O *Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)* instrumento utilizado para caracterizar o valor metodológico e científico dos estudos não randomizados apresenta 12 itens, dos quais 8 analisam estudos não comparativos e 4 estudos comparativos. Cada item pode ser classificado de 0 a 2, onde o “zero” é aplicado quando não houver informações no artigo, o “um” quando houver relatos, mas de forma inadequada e o “dois” indica que as informações foram relatadas adequadamente, sendo o escore global para estudos não comparativos é igual a 16 e para estudos comparativo 24 (SLIM et al, 2003).

## ***RESULTADOS***

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca realizada nas sete bases de dados selecionadas resultou na identificação de 601 estudos, permanecendo 323 após a remoção das duplicatas. Após triagem, mediante a análise de títulos e resumos, restaram 15 artigos para leitura na íntegra. Busca manual por meio da análise das referências citadas nos estudos incluídos e literatura cinzenta foram realizadas; no entanto, não foram identificados estudos que pudessem integrar essa revisão.

Após a leitura completa dos 15 estudos, 12 foram excluídos e os motivos para exclusão estão listados no quadro 2. A amostra final foi composta por três estudos. O processo de seleção, inclusão e exclusão encontra-se detalhado na figura 3.

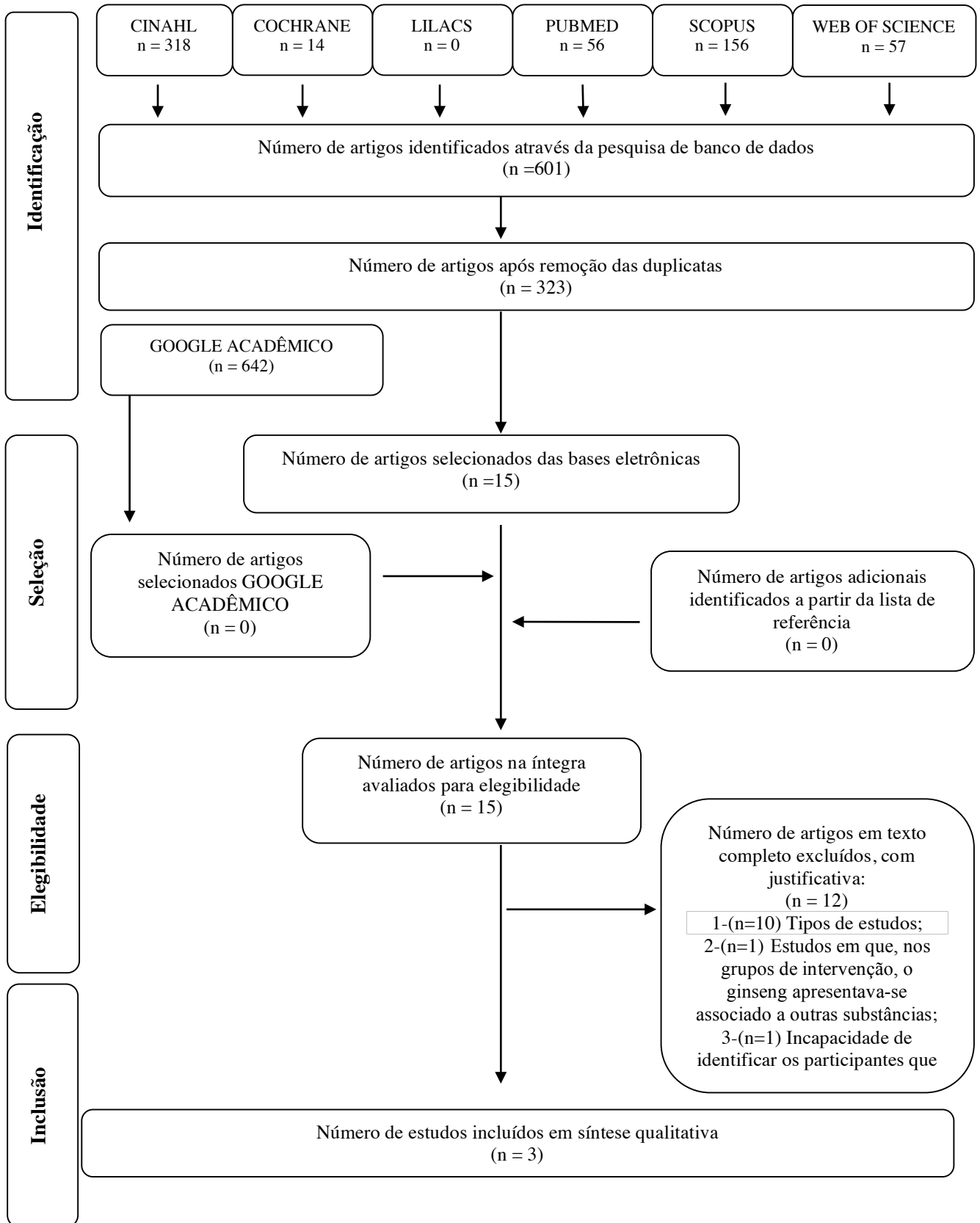
Quadro 2 – Estudos excluídos (n=12), Brasília-DF, Brasil, 2017

<b>Autor, ano</b>	<b>Justificativa para exclusão dos estudos</b>
BARTON et. al., 2012	1
BIRK, 2011	1
DJALALI, 2013	1
DONG, ZHANG, YU, 2010)	2
ERNEST, 2010	1
ELAM et. al., 2008	1
JIANG et. al., 2015	3
KIEFER, 2013	1
LAINO, 2007	1
YENNURAJALINGAM et. al., 2013	1
GINSENG, 2007	1
GINSENG, 2012	1

Fonte: Elaborado pela própria autora.

**Legenda:** (1) Tipo de estudo: estudo observacional, descritivo, retrospectivo, revisão, relatos de casos, resumo apresentado em congresso e conferências, protocolos de estudos, carta ao editor, pareceres pessoais, dissertação, teses e manuais institucionais; (2) Estudos que avaliaram ginseng associado a outras substâncias; (3) Incapacidade de identificar os participantes que apresentam FRC no início do estudo.

Figura 3. Fluxograma do processo de busca e seleção da literatura<sup>1</sup>

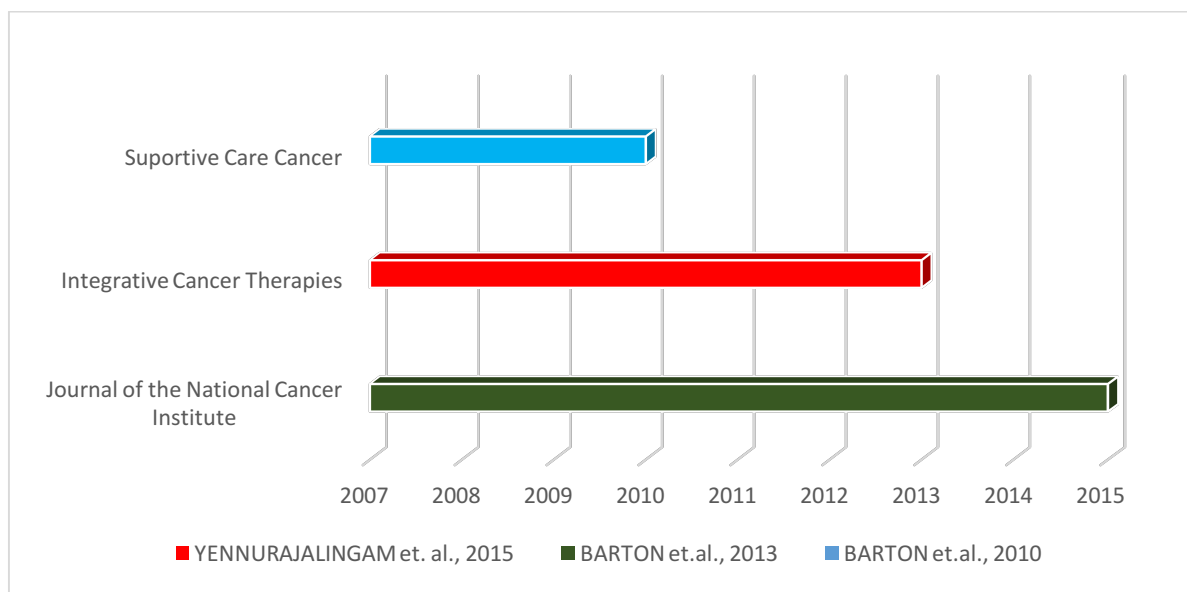


<sup>1</sup>Adaptado do PRISMA.

## 4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os artigos incluídos nesta revisão foram publicados em inglês em diferentes periódicos, no período de 2010 a 2015, conforme Gráfico 1.

Gráfico 1 - Periódicos de publicação dos estudos incluídos nesta revisão, Brasília, DF, Brasil, 2017.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quanto aos objetivos e locais de realização dos estudos podemos descreve-los conforme Tabela 8.

Tabela 8 – Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano, título, objetivos e local de realização do estudo, Brasília, DF, Brasil, 2017.

Autor/ Ano/ Título	Objetivos	Local de realização do estudo
BARTON et al., 2010, Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA	Investigar se qualquer uma das três doses de American ginseng ( <i>Panax quinquefolius</i> ) – 750 mg/dia, 1.000 mg/dia e 2.00 mg/dia - podem auxiliar no controle da fadiga relacionada ao câncer. Além de avaliar a toxicidade dessa substância.	North Central Cancer Treatment Group e Mayo Clinic

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Continua



Tabela 8 - Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano, título, objetivos e local de realização do estudo, Brasília, DF, Brasil, 2017.

Conclusão

Autor/ Ano/ Título	Objetivos	Local de realização do estudo
BARTON et.al., 2013, Wisconsin Ginseng (Panax quinquefolius) to Improve Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Double-Blind Trial, N07C2	Avaliar a eficácia do ginseng americano na dose de 2.000mg/dia como terapia para fadiga relacionada ao câncer e avaliar suas toxicidades.	North Central Cancer Treatment Group e Mayo Clinic
YENNURAJALINGAM et. al.,2015, High-Dose Asian Ginseng (Panax Ginseng) for Cancer-Related Fatigue: A Preliminary Report	Avaliar a segurança e tolerabilidade da alta dose de extrato padronizado de <i>Panax ginseng</i> para o controle da fadiga relacionada a câncer.	MD Anderson Cancer Center

Fonte: Elaborado pela própria autora.

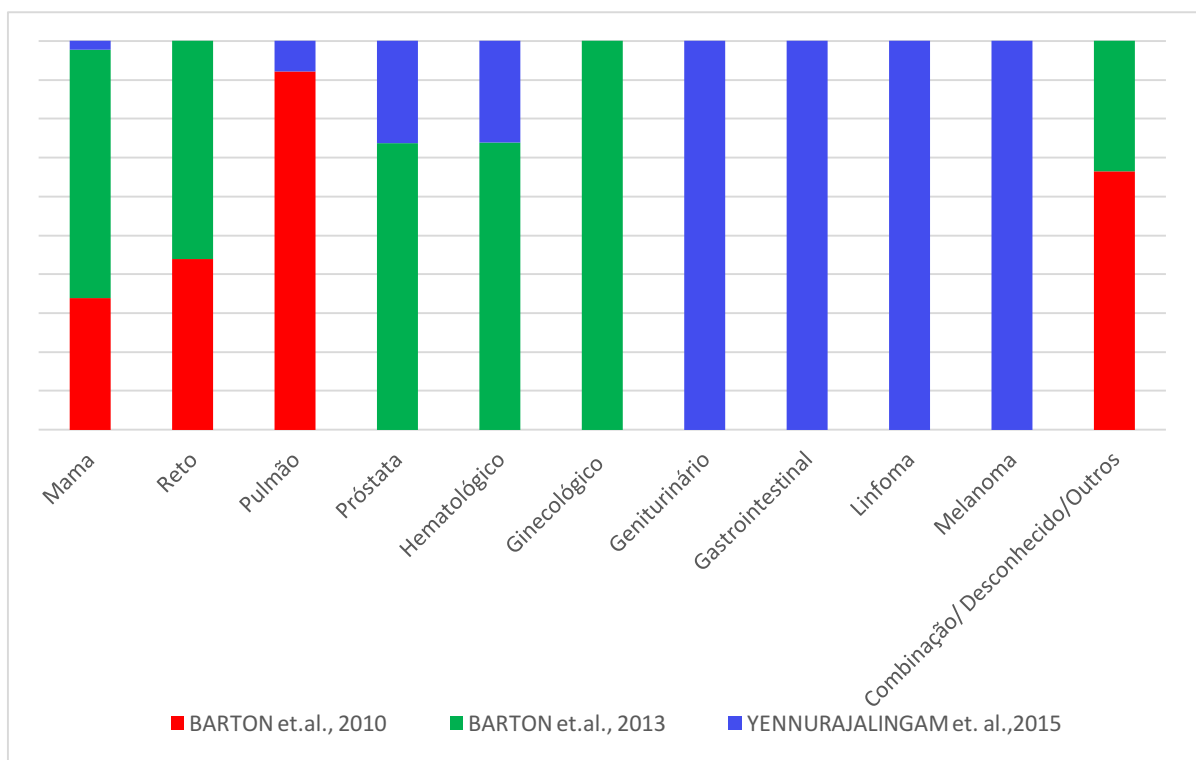
No processo de elegibilidade da população os autores determinaram como critério de inclusão aqueles pacientes, de ambos os gêneros, que apresentassem escores de FRC igual ou maior que 4. O que se diferenciou foi o tempo de diagnóstico da fadiga, pois foram considerados período de pelo menos um mês apresentando o sintoma (BARTON et.al., 2010), período igual ou superior a um mês (BARTON et.al., 2013) e diagnóstico de FRC nas últimas 24 horas anteriores à entrada no estudo (YENNURAJALINGAM et. al., 2015). Em apenas um estudo a expectativa de vida de 6 meses ou mais foi considerada como critério de inclusão (BARTON et.al., 2010).

O tipo de tratamento também foi considerado como critério de inclusão em dois artigos: em um foram incluídos participantes diagnosticados nos últimos dois anos, que estivessem em tratamento ou que tivessem finalizado qualquer intervenção terapêutica para o câncer com finalidade curativa (BARTON et.al., 2013) e no outro, participantes que, no período do estudo, estivessem submetidos a quimioterapia em ambulatório (YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

Como critério de exclusão o tipo de câncer foi empregado em apenas um estudo, que excluía os indivíduos com linfoma cerebral ou câncer linfático do sistema nervoso central

(BARTON et.al., 2013), com exceção destes, todos os outros tipos de câncer eram passíveis de serem incluídos na amostra dos estudos, tal como mostra o gráfico 2.

Gráfico 2 –Tipos de câncer incluídos nos estudos analisados. Brasília, DF, Brasil, 2017

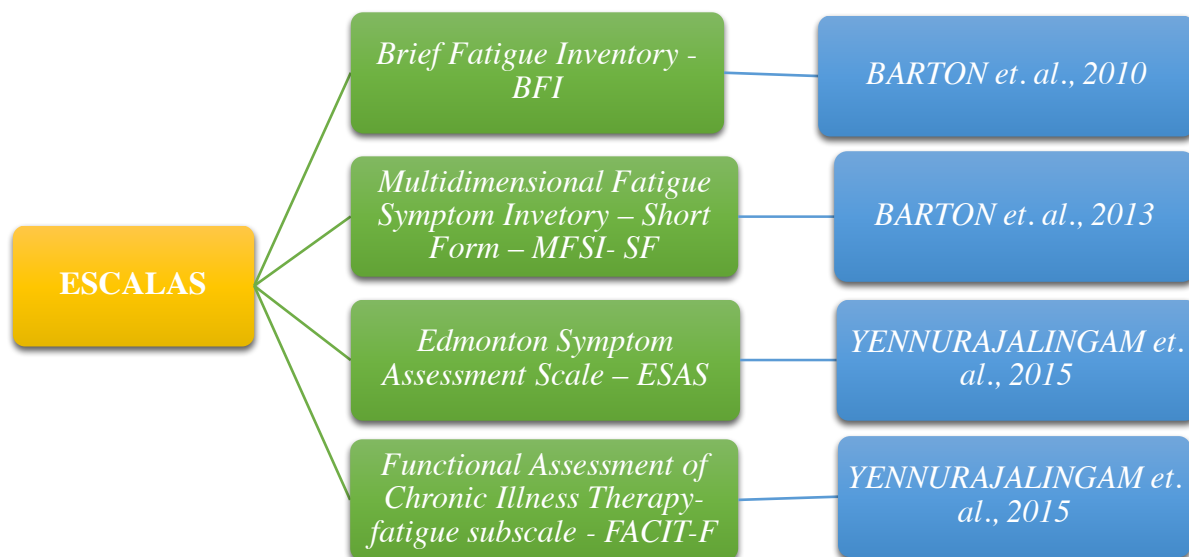


Fonte: Elaborado pela própria autora.

Os demais critérios de exclusão foram insônia (BARTON et.al., 2010, BARTON et.al., 2013), hipotireoidismo (BARTON et.al., 2010), infecções (YENNURAJALINGAM et. al., 2015), dor incontrolada (BARTON et.al., 2010, BARTON et.al., 2013, YENNURAJALINGAM et. al., 2015), doenças psiquiátricas (depressão, transtorno obsessivo-compulsivo e esquizofrenia) (YENNURAJALINGAM et. al., 2015), diabetes e hipertensão não controlada, taquicardia sintomática (YENNURAJALINGAM et. al., 2015), hemoglobina menor ou igual a 8 g/L nas duas semanas de inclusão para o estudo (YENNURAJALINGAM et. al., 2015), uso de medicamentos como esteroides sistêmicos (BARTON et.al., 2013), opióides (BARTON et.al., 2013), uso de ginseng ou outros agentes para a fadiga (BARTON et.al., 2013, YENNURAJALINGAM et. al., 2015) e uso de metilfenina, modafinil, fenobarbital, difenilidantione, primidone, difenilbutazona, inibidores da monoamina oxidase, clonidina e antidepressivos tricíclicos (YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

Diferentes escalas foram utilizadas para mensurar os escores de FRC conforme descrito na Figura 4.

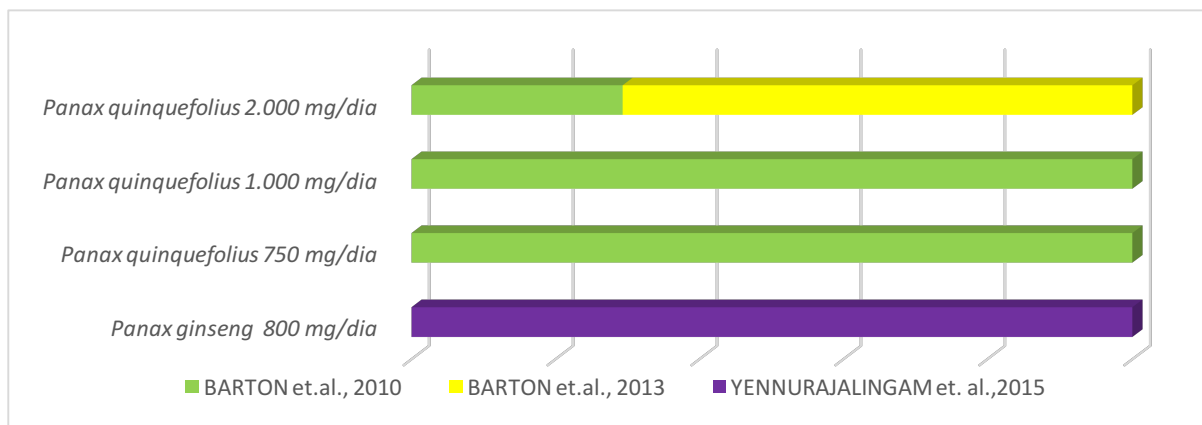
Figura 4 - Escalas utilizadas, nos estudos incluídos nesta revisão, para mensurar os níveis de FRC, Brasília, Brasil, 2017.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Os tipos de ginseng administrados para redução dos níveis de FRC foram o *Panax quinquefolius*, conhecido como ginseng americano (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013) e o *Panax ginseng*, conhecido como ginseng asiático. As doses utilizadas por cada estudo estão descritas no gráfico 3 (YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

Gráfico 3 - Tipos de ginseng e respectivas doses diárias administradas. Brasília, DF, Brasil, 2017.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

O ginseng foi oferecido, aos pacientes, em cápsulas contendo extrato de *Panax ginseng* composto de 7% de ginsenosídeos e malonilginsenosídeos, preparado por meio de extração alcóolica da raiz do ginseng (YENNURAJALINGAM et.al., 2015); em cápsulas opacas fabricadas a partir da raiz de *Panax quinquefolius* contendo 5% de ginsenosídeos (BARTON et.al., 2010) ou cápsulas fabricadas a partir da raiz de *Panax quinquefolius* contendo 3% de ginsenosídeos (BARTON et.al., 2013).

O grupo controle, presente em apenas dois estudos, recebeu cápsulas de farinha de arroz (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013). Os resultados descritos pelos estudos selecionados estão sumarizados na tabela 9.

Tabela 9- Apresentação dos artigos segundo autor, ano, intervenção, controle, seguimento (semanas), desfecho primário e resultados. Brasília, Brasil, 2017.

Autor, ano	Amostra (n)		Seguimento (semanas)	Desfecho primário	Resultados
	Intervenção (n)	Controle (n)			
BARTON et.al., 2010	<i>Panax quinquefolius</i> 750 mg/dia (70) 1.000 mg/dia (72) 2.000 mg/dia (71)	Cápsulas farinha de arroz (69)	8	Redução dos níveis de fadiga.	<b>8 semanas (<math>p = 0,08</math>)</b> <b>Placebo</b> AUC/IA: 460 AUC/Fadiga usual: 410 <b>750 mg</b> AUC/IA: 467 AUC/Fadiga usual: 425 <b>1.000 mg</b> AUC/IA: 480 AUC/Fadiga usual: 448 <b>2.000 mg</b> AUC/IA: 551 AUC/Fadiga usual: 491 Tamanho do efeito acima de 50% do desvio padrão (56% para IA e 57% para fadiga usual) sugere efeito maior com a dose de 2000mg. <b>Eventos adversos:</b> agitação ( $p = 0,38$ ), insônia ( $p = 0,57$ ), náusea ( $p = 0,64$ ), vômito ( $p = 0,29$ ) e ansiedade ( $p = 0,38$ ). Não houveram diferenças significativas entre os grupos, placebo e intervenção.

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Continua

Tabela 9 - Apresentação dos artigos segundo autor, ano, intervenção, controle, seguimento (semanas), desfecho primário e resultados. Brasília, Brasil, 2017.

Conclusão

Autor, ano	Amostra (n)		Seguimento (semanas)	Desfecho primário	Resultados
	Intervenção (n)	Controle (n)			
BARTON et.al., 2013	<i>Panax quinquefolius</i> 2.000 mg/dia (171)	Cápsulas farinha de arroz (170)	8	Redução dos níveis de fadiga.	<b>4 semanas (<math>p = 0,07</math>)</b> Ginseng: Escore geral = 14,4 Controle: Escore geral = 8,2 <b>8 semanas (<math>p = 0,02</math>)</b> Ginseng: Escore geral = 20 Controle: Escore geral = 10,3 <b>Eventos adversos:</b> agitação ( $p = 0,83$ ), insônia ( $p = 0,63$ ), náusea ( $p = 0,24$ ), vômito ( $p = 0,21$ ) e ansiedade ( $p = 0,44$ ). Não houve diferenças significativas entre os grupos placebo e intervenção.
YENNURAJAL INGAM et.al., 2015	<i>Panax ginseng</i> 800 mg/dia (24)	-	4	Redução dos níveis de fadiga.	<b>FACIT-F (escore médio)</b> Baseline = 23,08; D15 = 10,21 ( $p = 0,004$ ); D29 = 14,21 ( $p = 0,0006$ ) <b>ESAS fatigue (escore médio)</b> Baseline = 6,2; D15 = - 2,07 ( $p = 0,001$ ); D29 = - 2,46 ( $p = 0,0001$ ) <b>Eventos adversos:</b> Nenhum efeito adverso relacionado ao uso do ginseng foi relatado.

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Abreviaturas: AUC, Área sob a curva; IA, Interferência da atividade; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - fatigue subscale; ESAS, Edmonton Symptom Assessment Scale.

4.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Os ECR's (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013) foram avaliados individualmente quanto ao risco de viés por meio do *Review Manager 5.3 (RevMan 5.3)*, que se apropria de critérios que auxiliam na classificação dos estudos em risco de viés incerto, risco de viés baixo e risco de viés alto, conforme mostra a Figura 5.

Figura 5 - Avaliação dos autores sobre cada item do risco de viés para os ensaios clínicos randomizados incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2017



Nesses estudos, a randomização foi considerada como baixo risco de viés, uma vez que o processo foi gerado por computador (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013). A ocultação da alocação foi realizada utilizando um procedimento de alocação dinâmica equilibrando a distribuição marginal dos fatores de estratificação, sendo também considerada com baixo risco de viés (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013).

Quanto ao cegamento dos participantes e profissionais, mediante a informação do desenho dos estudos, duplo-cego, foi categorizado como baixo risco de viés (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013).

No que tange ao cegamento de avaliadores de desfecho por não haver informações suficientes que possibilitem o julgamento como alto ou baixo risco de viés os estudos foram classificados como risco de viés incerto (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013).

A perda de dados relacionado aos desfechos encontra-se balanceada entre os grupos e as razões similares, sendo assim o item que avalia desfechos incompletos considerado com baixo risco de viés (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013).

Os ensaios possuem um protocolo disponível no *ClinicalTrials.gov* e todos os desfechos primários e secundários previamente especificados, que são de interesse da revisão, foram reportados de acordo com o que foi proposto atribuindo baixo risco aos itens que avaliam relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés (BARTON et.al., 2010; BARTON et.al., 2013).

O estudo aberto, por ser um estudo de intervenção não randomizado, foi avaliado pelo *Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)* e dos 16 pontos totais possíveis na avaliação dos estudos não comparativos, obteve 13 pontos, conforme o Quadro 3.

Quadro 3 – Risco de viés do estudo aberto incluído nesta revisão avaliado pelo *Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)*. Brasília, DF, Brasil, 2017

QUESTÕES	PONTUAÇÃO
Objetivo claramente definido.	2
Inclusão consecutiva de pacientes.	2
Coleta prospectiva de dados.	2
Resultados adequados aos objetivos do estudo.	2
Avaliação imparcial dos resultados do estudo.	1
Período de seguimento adequado aos objetivos do estudo.	2
Perda de seguimento de no mínimo 5%.	2
Cálculo prospectivo do tamanho do estudo.	0
<b>Total</b>	13

Fonte: SLIM et. al. *Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument*. ANZ J Surg. 2003;73: 712-716

**Legenda:** 0 = quando não houver informações no artigo; 1 = quando houver informações, mas de forma inadequada; 2 = informações relatadas adequadamente



***DISCUSSÃO***

---

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS

Intervenções que visem a redução dos níveis de FRC são de fundamental importância, uma vez que esse sintoma influencia negativamente as atividades da vida diária, capacidade de trabalho, manutenção das relações sociais e, conseqüentemente, o bem-estar de pacientes com esse diagnóstico (WOLVRES et. al., 2015).

Em estudo preliminar, investigadores estabeleceram uma forte ligação com o processo inflamatório, mediante a dados pré-clínicos de sobreviventes de câncer de mama com FRC que apoiam a desregulação do eixo hipotalâmico da glândula supra-renal sugerindo que esse sintoma está associado à incapacidade do eixo hipotalâmico adrenal pituitário em regular esse processo fazendo com que as concentrações de citocinas inflamatórias permaneçam elevadas em vez de alcançar a homeostase. Acredita-se que a atividade biológica do ginseng seja capaz de diminuir a inflamação e regular essas vias, modular o cortisol e o impacto do estresse crônico no eixo hipotalâmico (BOWER, GANZ, AZIZ, 2005; BARTON et. al, 2013). Diante disso, essa revisão sistemática buscou avaliar, exclusivamente, o uso do ginseng, administrado por via oral, para redução dos níveis de fadiga excluindo as intervenções em que houvesse associação com outros fitoterápicos, vitaminas e/ou minerais.

O *Panax quinquefolius* (American ginseng) e o *Panax ginseng* (Asian ginseng), dentre as diversas espécies existentes, são as mais produzidas. Ressalta-se que possuem características químicas e morfológicas muito semelhantes por apresentarem, em quase sua totalidade, os mesmos tipos de ginsenosídeos. Acredita-se que os tipos Rb1 e Rg1, presentes no ginseng asiático e americano, estão estritamente relacionados ao controle dos níveis de FRC e em cada uma dessas espécies a diferença está apenas na proporção. Esse princípio ativo pode afetar diretamente o cérebro por meio da ativação de receptores de esteróides intracelulares, regulando a neurotransmissão do *Gamma-Aminobutyric Acid (GABAergic)* fornecendo neuroproteção em várias regiões cerebrais. Uma explicação que justifique a ação do ginseng no controle da FRC é essa capacidade de modular neurotransmissores como o GABA, assim como a dopamina, noradrenalina e serotonina (PARK et. al., 2014, BARTON et. al, 2013).

Nos ensaios clínicos incluídos nesse estudo os tipos de ginseng avaliados foram o *Panax quinquefolius* nas doses diárias de 750 mg (BARTON et. al., 2010), 1.000 mg (BARTON et. al., 2010) e 2.000 mg (BARTON et. al., 2010; BARTON et. al, 2013) administrada por um período de 8 semanas que continham 3% (BARTON et. al, 2013) e 5%

de ginsenosídeos, sendo o tipo Rb1 mais prevalente que os demais (BARTON et. al., 2013) e o *Panax ginseng* na dose diária de 800 mg/dia, preparado para conter número de ginsenosídeos e malonil-metasenóides maior ou igual a 7% onde, Rg1 representa aproximadamente 2,3% e o Rb1 4,7%, administrado por um período de 4 semanas (YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

Uma série de fatores relacionados a composição e qualidade dos ginsenosídeos podem influenciar na ação do ginseng, tais como a espécie, idade, parte da planta, método de cultivo, época de colheita e método de preservação, uma vez que seu conteúdo geral é diretamente proporcional a esses fatores (CHEN et. al., 2017). Desses, a temperatura, o solo e as características das sementes são os que mais influenciam nessa qualidade, pois para crescer o ginseng necessita de sombra, solos virgens, manutenção da temperatura durante boa parte do ano e as chuvas não devem superar 1.200 mm. Devido ao grande desgaste provocado ao solo pela intensidade de consumo de suas reservas minerais, a sua reutilização deverá ser feita somente depois de 10 a 15 anos e as sementes selecionadas para o plantio deverão ser oriundas de plantas com 5 anos ou mais de vida (SAW et. al., 2012).

Os artigos apresentados relatam que as cápsulas foram produzidas mediante boas práticas de fabricação sendo preparadas pela empresa Covance, Madison, WI, EUA (BARTON et. al., 2010, BARTON et. al., 2013) e pela Indena S p.A, Milão, Itália (YENNURAJALINGAM et. al., 2015). Quanto as características, além das espécies, a raiz é citada como a parte do ginseng utilizada na produção (BARTON et. al., 2010, BARTON et. al., 2013 e YENNURAJALINGAM et. al., 2015) e apenas um estudo relatou a idade da planta (4 anos) (BARTON et. al., 2010). Outra informação isolada foi quanto ao preparo do extrato, que se deu por meio de extração hidroalcolica (EtOh 70%), descrita, também, por apenas um estudo (YENNURAJALINGAM et.al., 2015).

Apesar de os resultados mostrarem que o ginseng administrado nos estudos exercem uma ação sobre os níveis de FRC, os fatores relacionados a plantação e o cultivo dessas espécies poderiam ser melhor descritos, a fim de orientar pesquisadores sobre a possibilidade de aprimorar esse produto com ginsenosídeos de maior qualidade e proporção.

Quanto aos resultados, um dos ensaios, que buscou identificar a dose adequada de ginseng americano para o tratamento da FRC, demonstrou que a dose de 750 mg/dia, quando comparada com o placebo não apresentou qualquer benefício, fato este que pode ser comprovado pela similaridade no tamanho do efeito (TE = 10) nos dois grupos. No entanto, as duas doses mais elevadas – 1.000 mg/dia e 2.000 mg/dia – apresentaram efeitos maiores que o do placebo, sendo o efeito produzido pela dose de 2.000 mg/dia superior a 50%. Nesses

dois grupos, ao final do estudo, dobrou o número de pacientes que perceberam uma melhora de moderada a muito melhor na FRC e nos grupos do placebo e da dose de 750 mg/dia esse número era representado por 0-10% da população em estudo (BARTON et.al., 2010).

Considerando os achados do estudo piloto (BARTON et. al., 2010), foi realizado um ensaio clínico com um delineamento duplo-cego para avaliar somente a eficácia da dose diária de 2.000 mg de ginseng americano como terapia para o controle da FRC e suas toxicidades, onde pode-se observar que nos dois momentos de avaliação, 30 e 60 dias, houveram melhoras significativas dos níveis de FRC quando comparada com o grupo que utilizou o placebo, sendo escore médio de 14,4 na quarta semana (30 dias) versus 8,2 no grupo placebo e na oitava semana (60 dias), escore médio de 20 *versus* 10,3, respectivamente (BARTON et. al., 2013).

Nesse estudo, a melhora substancial sobre os níveis de FRC em pacientes, submetidos a algum tratamento levanta uma questão que merece ser aprofundada, que é o fato de o ginseng poder ser usado não só como tratamento, mas também como profilático, podendo ser aplicado em pacientes que ainda não tenham desenvolvido a FRC (BARTON et. al., 2013).

Um estudo quase-experimental realizado por um período curto de tratamento (1 mês) que teve como objetivo avaliar a segurança e a tolerabilidade do ginseng asiático para o controle da FRC os resultados demonstram que a administração dessa espécie na dose de 800 mg/dia é segura e quando comparada com os demais estudos, em que os pacientes foram avaliados por 2 meses, pode-se observar que esta proporcionou uma melhora rápida nos níveis de fadiga. Considerando que o objetivo principal do estudo era avaliar a segurança e tolerabilidade, a efetividade do ginseng para o tratamento da FRC deve ser analisado com cautela, uma vez que a maioria dos pacientes incluídos no estudo estavam submetidos a algum tipo de terapia para o tratamento de câncer, um dos principais fatores preditores para o desenvolvimento da FRC (YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

Apesar de haver relato de eventos adversos relacionados ao uso prolongado de altas doses de ginseng, tais como insônia, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, epistaxe, erupção cutânea, perturbações gastrointestinais, hipertensão, tonturas, falta de ar e incapacidade de concentração (XIE et. al., 2002), nos estudos avaliados, os principais eventos adversos descritos foram náusea, vômito, tontura, ansiedade, insônia, dor de cabeça; além de dificuldade de adormecer ou de permanecer dormindo. Todavia, a incidência destes eventos foi semelhante tanto no grupo controle quanto intervenção e; portanto, parecem não estar relacionadas ao uso do ginseng (BARTON et. al., 2010, BARTON et. al., 2013 e YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

Apesar da heterogeneidade entre os estudos, todos demonstraram benefícios clínicos na redução nos níveis de FRC. Outro fator importante para avaliar a efetividade dessa intervenção é a escolha do instrumento utilizado para mensurar os níveis de FRC, pois estes devem apresentar boa consistência e confiabilidade. Na prática oncológica ambulatorial as principais ferramentas utilizadas são escalas unidimensional, de classificação verbal ou numérica (JIANG et. al., 2016).

Nos estudos incluídos nessa revisão foram utilizadas escalas unidimensionais, o *Brief Fatigue Inventory – BFI* (BARTON et. al., 2010), *Edmonton Symptom Assessment Scale – ESAS* (YENNURAJALINGAM et. al., 2015) e *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue subscale - FACIT-F* (YENNURAJALINGAM et. al., 2015) e a multidimensional *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form - MFSI-SF* (BARTON et. al., 2013), consideradas pelos autores como confiáveis e com boa propriedade psicométrica.

O *BFI* avalia o nível de fadiga nas últimas 24 horas, é um instrumento de fácil aplicação composto por nove itens, em que três itens avaliam a gravidade da fadiga e os outros seis itens avaliam como esta interfere nos aspectos relacionados ao trabalho, lazer, relações pessoais e atividade física. O ponto de corte é 3 e os pacientes são classificados em sem fadiga (score 0), fadiga leve (score 1-3), fadiga moderada (score 4-6) e fadiga severa (score 7-10) (LORCA, SACOMORI, PUGA, 2016)).

A *MFSI-SF* é uma escala de 30 itens que avalia os sintomas globais, somáticos, afetivos, cognitivos e comportamentais da fadiga e as pontuações são somadas para obter escores da subescala, que incluem fadiga geral, física, emocional, mental e vigor, sendo a pontuação de vigor subtraída das demais escalas. A escala de pontuações para cada subescala varia de 0 a 24 e para a pontuação de fadiga total varia de 24 a 96 sendo o valor do escore diretamente proporcional ao nível de fadiga (YUE et. al., 2009),

Esse instrumento em comparação com outras escalas multidimensionais mais longas apresenta vantagens por ser abrangente e relativamente mais curto. Devido ao fato de ser utilizada em pacientes saudáveis e doentes, sua aplicação pode ser realizada tanto para pesquisa como para uma avaliação clínica (ASVAT et. al., 2014).

Nos ECR's pode-se observar que a escala *MFSI-SF* (BARTON et. al., 2010) é mais sensível a mudanças do que o *BFI* (BARTON et. al., 2013) e supõe-se que esse fato esteja relacionado a facilidade de preenchimento e precisão nas repostas fornecidas pelo *MFSI-SF* quando comparado com o *BFI*, pois nesta o paciente responderá uma escala de 0 a 10, onde as características relacionadas a intensidade da FRC estarão somente no início e no final dessas

escalas, dificultando ao paciente distinguir a que grau de fadiga cada número corresponde, enquanto o MFSI-SF utiliza uma escala de resposta mais curta e delimitada com descritores ao longo da escala (YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

A *FACIT-F* foi desenvolvida para avaliar a fadiga associada a anemia onde treze perguntas relacionadas a fadiga foram adicionadas a *FACIT-G*. Suas respostas são medidas por escala likert de 4 pontos em que a pontuação total varia de 0 a 52 e o valor do escore é inversamente proporcional ao nível de fadiga (FAGUNDES, 2012; MANIR, 2012). Por ter consistência interna forte, sensibilidade de 0.92 e especificidade de 0.69, tem sido amplamente utilizado nos ensaios de tratamento de fadiga relacionado ao câncer, sendo escolhida pelo autor como medida de desfecho primário (YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

A *ESAS* desenvolvida para uso diário avalia a intensidade de nove sintomas dos pacientes com câncer, como dor, cansaço, náuseas, depressão, ansiedade, sonolência, falta de apetite, bem-estar e falta de ar. Sendo que o sintoma de fadiga é mensurada pelo item referente a fraqueza (cansaço) que avalia apenas a sua intensidade sendo classificada por meio de uma escala numérica em que a pontuação varia de 0 a 10, onde zero caracteriza a ausência do sintoma e 10 o sintoma em sua mais forte intensidade (PAIVA et. al., 2015).

Durante a análise dos artigos para inclusão nessa revisão, pode-se observar que há poucos estudos que avaliam a efetividade do ginseng na redução dos níveis de FRC. Todavia, apesar de os estudos incluídos fornecerem suporte para o uso do ginseng no controle da fadiga, a condução de novos estudos é de fundamental importância, pois é preciso esclarecer melhor as atividades biológicas do ginseng e os riscos de interação com outras drogas (YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

Os artigos também enfatizam a importância da realização de pesquisas que busquem identificar mecanismos para potencializar os efeitos positivos do ginseng a fim de produzir uma intervenção segura e eficiente, a realização de ensaios que possibilite a identificação da eficácia a longo prazo ou continuada, assim como o papel do ginseng na modulação de citocinas pró-inflamatórias (BARTON et. al., 2010; BARTON et. al., 2013; YENNURAJALINGAM et. al., 2015).

## 5.2 LIMITAÇÕES

Essa revisão apresentou limitações importantes, principalmente, no que concerne a heterogeneidade da amostra, uma vez que vários fatores relacionados ao paciente, como idade

e gênero, assim como à doença, estadiamento, tipo de câncer e tipo de tratamento, que podem influenciar diretamente no aumento da intensidade da FRC e atuar como confundidor ao analisar a ação do ginseng.

Outro fator limitante está relacionado aos instrumentos para mensurar os níveis de FRC, uma vez que diferentes instrumentos foram utilizados podendo interferir diretamente na avaliação do sintoma. Destes instrumentos, a FACIT-F, bastante utilizada em estudos de intervenção para o tratamento de FRC, é a mais recomendada por ser uma escala curta, de fácil aplicação fazendo com que as repostas fornecidas em cada categoria sejam sensíveis a mudanças de pontuação tornando a detecção de diferentes níveis de fadiga nos grupos em estudo mais fácil. Devido estas propriedades pode facilmente ser combinada com um instrumento de validação de qualidade de vida como a FACIT-G (MINTON, STONE, 2008).

***CONCLUSÃO***

---



## 6 CONCLUSÃO

A FRC reflete diretamente na evolução do tratamento, vida familiar, social e profissional dos indivíduos por ela acometidos impactando diretamente na qualidade de vida e capacidade funcional diária.

Atualmente, não existe tratamento padrão para o controle de FRC. No entanto, o resultado desta revisão sistemática demonstrou a efetividade do ginseng na redução dos níveis de FRC, uma vez que em doses mais elevadas, *Panax quinquefolius* 2.000 mg/dia e *Panax ginseng* 800 mg/dia, os níveis de fadiga reduziram significativamente em pacientes com câncer em diferentes fases da doença. Dessa forma, esta substância pode ser considerada uma importante estratégia para o manejo desse sintoma.

Todavia, se faz necessário, a condução de estudos que possibilitem a compreensão da ação do ginseng na redução da FRC e o desenvolvimento de estratégias que busquem maximizar os efeitos positivos do ginseng para que possam ser disponibilizados produtos efetivos no tratamento deste sintoma.

## ***REFERÊNCIAS***

---



## 7. REFERÊNCIAS

ALVES, R.S. et. al. **Influence of Exergaming on the Perception of Cancer-Related Fatigue.** Games for Health Journal: Research, Development and Clinical Applications, v. 6, n. 2. 2017

ASLAM, S.; EMMANUEL, P. **Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research.** Indian J Sex Trans Dis, v.31, n.1, p-47-50, jan/jun. 2010

ASVAT, Y. et. al. **Validity of the Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form in na African American Community – Based Sample.** Ethn Health.v.19,n.6, p.631-644.2014

BACH, H.V. et. al.**Efficacy of ginseng Supplements on Fatigue and Physical Performance: a Meta-analysis.** J Korean Med Sci. v. 21, n.12, p.1879-1866. 2016

BANIPAL, R.P.S.; SINGH, H.; SINGH, B. **Assessment of cancer-related fatigue among cancer patients receiving various theparies: A cross-sectional observational study.** Indian Journal of Palliative Care. v.23, n. 2, p. 207-211. 2017

BARTON, D.L. et. al **Pilot study of Panax quinquefolius (American Ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA.** Support Care Cancer. v.18,p.178-187.2010

BARTON, D.L. et. al. **Phase III evaluation of American ginseng (Panax quinquefolius) to improve cancer-related fatigue: NCCTG trial N07C2.** ASCO Annual Meeting. 2012. Disponível em: <<http://meetinglibrary.asco.org/record/72123/abstract>> Acesso em: 05 de janeiro de 2017.

BARTON, D.L. et. al. **Wisconsin Ginseng (Panax quinquefolius) to improve Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Double-Blind Trial, N07C2.** J Natl Cancer. v.105 n.16,p.1230-1238.2013

BIRK, S. **Ginseng shows promise as treatment for cancer-related fatigue.** Oncology Report. p.45.2011

BISWAS, T.; MATHUR, A.K.; MATHUR, A. **A literature update elucidating production of Panax ginsenosides with a special focus on strategies enriching the anti-neoplastic**

**minor ginsenosides in ginseng preparations.** Appl Microbiol Biotechnol, v. 101, p.4009-4032. 2017

BOWER, J.E.; GANZ, P.A; AZIZ, N. **Altered Cortisol Response to Psychologic Stress in Breast Cancer Survivors with Persistente Fatigue.** Psychosomatic Medicine.v. 67, p. 277-280. 2005

CAMPOS, M.P.O. et. al. **Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão.** Rev. Assoc. Med. Bras. v. 57, n. 2, p. 211-219. 2011

CAPES. **Portal de Periódicos CAPES/MEC.Acervo.** Disponível em: <[http://www-periodicos-capes-gov-br.ez54.periodicos.capes.gov.br/index.php?option%3Dcom\\_pcollection%26mn%3D70%26smn%3D79%26cid%3D81%26Itemid%3D%26](http://www-periodicos-capes-gov-br.ez54.periodicos.capes.gov.br/index.php?option%3Dcom_pcollection%26mn%3D70%26smn%3D79%26cid%3D81%26Itemid%3D%26)>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2017.

CARVALHO, A.P.V.; SILVA, V.; GRANDE, A.J. **Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane.** Diag Tratamento. v.18, n. 1, p. 38-44. 2013

CHANG, Y.D. **Single Institute Experience with methylphenidate and american ginseng cancer –related fatigue.** American Journal of Hospice & Palliative Medicine. v. 20, n. 10, p. 1-7. 2017

CHEN, Y. et. al. **Determination of ginsenosides in Asian and American ginseng by liquid chromatography – quadrupole/time-of-flight MS: assessing variations based on morphological characteristics.** Journal of Ginseng Research. v.41,p. 10-22, 2017.

COCHRANE Library. **Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).** Disponível em: <<http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html>>. Acesso em 20 de fevereiro de 2017.

COVIDENCE. About Us. Disponível em:<<https://www.covidence.org/about-us>>. Acesso em 20 de fevereiro de 2017

DJALALI, S. **Ginseng in cancer-induced fatigue- more than a placebo.** Praxis. v.102, n.25, p..1553-4.2013

DONG, Q.T.; ZHANG, X.D.; YU, Z. **Integrated Chinese and Western medical treatment on postoperative fatigue syndrome in patients with gastric cancer.** Chinese journal of integrated traditional and Western Medicine. v.30,n.10,p.1036-1040.2010

EBSCO. EBSCO Health. **CINAHL Database. The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.** Disponível em: <<https://health.ebsco.com/products/the-cinahl-database>>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2017.

ELAM, J.L. et. al. **Methodological issues in the investigation of ginseng as na intervention for fatigue.** Clin Nurse Spec. v.20,n.4,p.183-189.2008

ELSEVIER. Produtos. **Scopus.** Disponível em: <<http://www.americalatina.elsevier.com/sul/pt-br/scopus.php>>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2017.

ERNEST, E. **Ginseng against the lassitude in cancer patients. MMW-Fortsschritte der Medizin.**v.152, n.8,2010

FAGUNDES, C.P.; LINDGREN, M.E; SHAPIRO, C.L.; GLASER, J.K.K. **Child Maltreatment and Breast Cancer Survivors: Social Support Makes a Difference for Quality of Life, Fatigue and Cancer Stress.** Eur J Cancer. v.48, n.5,p.728-736.2012

FRANC, M. et. al. **Cancer related fatigue syndrome in neoplastic diseases. Prz Menopauzalny,** v. 13, n.6, p.352-355. 2014

GALVÃO, T.F.; PEREIRA, M.G. **Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v.23, n.1, p.183-184, jan/mar. 2014

GARCIA, E.M. **EndNote Basic. Manual do usuário.** Piracicaba: ESALQ – Divisão de biblioteca. 2015. Disponível em: [http://www4.esalq.usp.br/biblioteca/sites/www4.esalq.usp.br/biblioteca/files/EndNote%20Basic\\_2015.pdf](http://www4.esalq.usp.br/biblioteca/sites/www4.esalq.usp.br/biblioteca/files/EndNote%20Basic_2015.pdf) Acesso em: 28 de novembro de 2016

**Ginseng shows potential in reducing cancer-related fatigue.** Mayo Clinic Womens Healthsource. 2007. v.11,n.11,p.3.2007

**Ginseng helps cancer-related fatigue.** Mayo Clinic Health Lett. v.30,n.12,p.4.2012

GOOGLE Acadêmico. **Sobre o Google Acadêmico.** Disponível em: <<https://scholar.google.com.br/intl/pt-BR/scholar/about.html>> Acesso em:20 de fevereiro de 2017.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0**. The Cochrane Collaboration. 2011. Disponível em: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Acesso em 25 de outubro de 2016.

JIANG, S.L. et. al **Adjuvant effects of fermented red ginseng extract on advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy**. Chin J Integr Med. 2015.

JIANG, Z. et.al. **Role of methylphenidate in the treatment of fatigue advanced pancreatic cancer population**. Ann Gastroenterol. v.29, n.4, p.536-543. 2016

JUNG, J. et al. **Practical application of DNA marks for high-throughput authentication of Panax ginseng and Panax quinquefolius from commercial ginseng products**. J Ginseng Res. v.38, n.2, p.123-129. 2014

KACHUR, K.; SUNTRES, Z.E. **The antimicrobial properties of ginseng and ginseng extracts**. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. v. 14, n. 1, p. 81-94. 2016

KANG, K.S. et. al. **Heat-processed Panax ginseng and diabetic renal damage: active componentes and action mechanism**. J Ginseng Res, v. 37, n.4, p.379-388.2013

KIEFER, D. **Panax quinquefolius: Finally a reatment for cancer-related fatigue?** Integrative Medicine Alert. v.16, n.9, p.103-104.2013

KUHNT, S. **Cancer Related Fatigue in Reahabilitation Care**. Rehabilitation (Stuttg). April, 2017

LAINO, C. **Ginseng may relieve cancer treatment fatigue**. WebMD Health News, june 04, 2007.

LILACS. **Metodologia LILACS**. Disponível em:< <http://metodologia.lilacs.bvsalud.org/php/level.php?lang=pt&component=19&item=3>>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2017.

LORCA, L.A.; SACOMORI, C.; PUGA, B. **Propriedades psicométricas del inventario breve de fatiga en personas tratadas por neoplasias hematologicas en Chile**. Revista Médica de Chile. v.144, n.7, p.894-899. 2016

LIU, Y. et. al. **A Nucleotide Signature for the Identification of American Ginseng and its Products**. Frontiers in Plant Science, v.7, march, 2016.

- LUN, C.L. et. al. **Therapeutic efficacy of traditional chinese medicine, shen-main san, in cancer patients undergoing chemotherapy or radiotherapy: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** BioMed Central. v. 13, n.232. 2012
- MANIR, K.S. et. al. **Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: Course and prevalence.** Indian Journal of Palliative Care. v.18, n.2 p.109-116. 2012
- MILTON, O.; STONE, P. **A Systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF).** Annals of Oncology Advance Access, p.1-8. 2008.
- MOHER, D. et. al. **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.** PLoS Med, v.6, n.7, 2009
- MOHER, D. et. al. **Preferred Reporting items for Systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement,** v.4, n.1, 2015
- MOTA, D.D.C.F. **Fadiga no doente com câncer colo-retal: Fatores de risco e preditivos.** São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2008.
- MUSTIAN, K.M. et. al. **Comparison of pharmaceutical, psychological and exercise treatments for cancer-related fatigue: A meta-analysis.** JAMA Oncology Research Original Investigation. March, 2017.
- NAIR, R.; SELLATURAY, S.; SRIPRASAD, S. **The history of ginseng in the management of erectile dysfunction in ancient China (3.500-2.600 BCE).** Indian J Urol, v. 28, n. 1, p.15-20. 2012
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cancer-Related Fatigue. Version 2,** april.2017
- ONS Oncology Nursing Society. **Fatigue.** Disponível em: <https://www.ons.org/practice-resources/pep/fatigue>. Acesso em: 03 de março de 2017
- PAIVA, C.E. et. al. **The Brazilian Version of the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) is a Feasible, Valid and Reliable Instrument for the Measurement of Symptoms in Advanced Cancer Patients.** PLOS ONE, v.10, n.7, jul.2015



- PAIVA, C.E; PAIVA, B.S.R. **Prevalence, predictors and prognostic impact of fatigue among Brazilian outpatients with advanced cancers.** Support Care Cancer. v. 21, p.1053-106, 2013.
- PALANIYANDI, S.A., SUH, J.W., YANG, S.H. **Preparation of ginseng extract with Enhanced Levels of Ginsenosides Rg1 Using High Hydrostatic Pressure and Polysaccharide Hydrolases.** Phamacogn Mag.v.13, n.1, 2017
- PARK, J.H. et. al. **Cancer-related fatigue in patients with advanced cancer treated with autonomic nerve pharmacopuncture.** Journal of Acupuncture and Meridian Studies. V. 8, n. 3, p. 142-146. 2015
- PARK, H.J. et.al. **Effects of ginseng on two main sex steroid hormone receptors: estrogen and androgen receptors.** J Ginseng Res.v.41, n.2.2017
- PARK, H.W. et. al. **Metabolomic approach for discrimination of processed ginseng genus (Panax ginseng and Panax quinquefolius) using UPLC-QTOF MS.** Journal of Ginseng Research. v.38, p.58-65.2014
- PEREIRA, M.G.; GALVÃO, T.F. **Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v.23, n.2, p.369-371, abr/jun. 2014
- PEOPLES, A.R. et. al. **Nausea and disturbed sleep as predictors of cancer-related fatigue in breast cancer patients: a multicenter NCORP study.** Support Care Cancer. v. 25, n.4, p.1271-1278. 2016
- PROSPERO. **International Prospective Register of Systematic Reviews.** Disponível em: < <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO> Acesso em: 19 de fevereiro de 2017
- PLATT, A.; GROSS, J.; DAVIS, M.P. **Force Perception, effort, strength and dynamic muscle function in cancer-related fatigue: a pilot study.** American Journal of Hospice & Palliative Medicine, p. 1-4. 2014
- PUBMED.**PubMed Help [Internet].** Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. PubMed Help. Disponível:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2017
- PUNJA, Z.K. **American Ginseng: Research Developments, opportunities and challenges.** J Ginseng Research. v. 35, n. 3, p. 368-374. 2011.

RADAD, K. et. al. **Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders.** Journal of Pharmacological Sciences, v. 100, p. 175-186. 2006

RAY, M. et.a al. **Fatigue and Sleep during Cancer and Chemotherapy: Translational Rodent Models.** Comparative Medicine. V.58, n.3, p. 234-245.2008

SANTOS, C.M.C.; PIMENTA, C.A.M., NOBRE, M.R.C. **A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências.** Ver. Latino-am Enfermagem, v.15, n.3, 2007

SAW, C.L. et. al. **Pharmacodynamics of ginsenosides: antioxidante activities, activation of Nrf2 and potential synergistic effects of combinations.** Chem Res Toxicol. v. 25, n.08, p. 1574-80. 2012

SLIM, K et. al. **Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS): Development and Validation of a New Instrument.** ANZ J. Surg. v.73, n. 712. 2003

SONG, X. et. al. **Endophytic Bacteria Isolated from Panax ginseng Improves Ginsenoside Accumulation in Adventitious Ginseng Root Culture.** Molecules. v. 22, n. 6, p. 837.2017

TAN, J.S.H.; YEO, C.R.; POPOVICH, D.G. **Fermentation of protopanaxadiol type ginsenosides (PD) with probiotic Bifidobacterium lactis and Lactobacillus rhamnosus.** Appl Microbiol Biotechnol. 2017

TIAN, L. et. al. **Prevalence and Associated Factors of Cancer- Related Fatigue Among Cancer Patients in Eastern China.** The Oncologist. v. 21, p. 1-6. 2016

WANG, X.S.; WOODRUFF, J.F. **Cancer-related and treatment-related fatigue.** Gynecologic Oncology. v. 136, p. 446-452. 2015

WANG, H.; PENG, D.; XIE, J. **Ginseng leaf-stem:bioactive constituents and pharmacological functions.** Chin Med. v. 4, n.20. 2009

WEB OF SCIENCE. **Coleção Principal (Thomson Reuters Scientific). Detalhes da base.** Disponível em: <[http://buscador-periodicos-capes-gov-br.ez54.periodicos.capes.gov.br/V/1T411RFQC98NCAQ73B45GHYYCRC8Q4SYG74-03090?func=find-dbinfo&doc\\_num=000002653](http://buscador-periodicos-capes-gov-br.ez54.periodicos.capes.gov.br/V/1T411RFQC98NCAQ73B45GHYYCRC8Q4SYG74-03090?func=find-dbinfo&doc_num=000002653)>. Acesso em 20 de fevereiro de 2017.

WEIS, J, et. al. **International psychometric validation of an EORTC Quality of life module measuring cancer related fatigue (EORTC QLQ-FA12).** JNCIJ Natl Cancer Inst. v. 109, n. 5, p.1-8. 2017

WOLVERS, M.D.J. et. al. **Effectiveness, Mediators and Effect Predictors of Internet Interventions for Chronic Cancer-Related Fatigue: The Design and an Analysis Plan of a 3-Armed Randomized Controlled Trial.** JMIR Research Protocols.v.4,n.2, p.77.2015

XIE, J.T. et. al. **Is ginseng free from adverse effects?** Oriental Pharmacy and Experimental Medicine. v.2, n.2, p.80-86.2002

YENNURAJALINGAM, S. et. al. **High-dose Asian ginseng (Panax ginseng) for cancer-related fatigue (CRF): A preliminar report.** Journal of Clinical Oncology. v.31, n.15,2013

YENNURAJALINGAM, S. et. al. **High-Dose Asian Ginseng (Panax Ginseng) for Cancer-Related Fatigue: A Preliminary Report.** Integrative Cancer Therapies. v.14, n.5, p.419-427.2015

YUE, H.J. et.al.**Arousal frequency is associated with increased fatigue in obstructive sleep apnea.** Sleep and Breathing. v.13, n.4, p.331-339, 2009

ZHANG, L.; VIRGOUS, C.; SI, H. **Ginseng and obesity: Observations and understanding in cultured cells, animals and humans.** JNB The Journal Nutritional Biochemistry. 2016

ZHANG, J.J. et. al. **Comprehensive characterization for ginsenosides biosynthesis in ginseng root by integration analysis of chemical and transcriptome.** Molecules. v. 22, p.2-13. 2017.

# *APÊNDICES*

---

## 8. APÊNDICES

## APENDICE I – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**  
**EFETIVIDADE DO GINSENG NO TRATAMENTO DE FADIGA RELACIONADA**  
**AO CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA**  
 ABREU, A.K.C, 2017

<b>Título</b>	<b>Ano de publicação:</b>
<b>Autores:</b>	
<b>Idioma:</b>	
<b>Local em que a pesquisa foi realizada:</b>	
<b>Periódico em que o artigo foi publicado:</b>	
<b>Objetivo:</b>	
<b>Tipo de estudo:</b>	
<b>Características da amostra:</b> Número (n): Diagnóstico: Tipo de tratamento a que os pacientes se submeteram e situação: Critério de inclusão: Critério de exclusão:	
<b>Grupo de intervenção</b> n: Tipo de ginseng: Dose:	<b>Grupo controle</b> n: Tipo de substância:
<b>Seguimento:</b>	
<b>Desfecho primário:</b>	
<b>Escalas utilizada para mensurar desfecho primário:</b>	
<b>Outros resultados:</b>	

## APENDICE II – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM ECR

**INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM ECR**

EFETIVIDADE DO GINSENG NO TRATAMENTO DE FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA

ABREU, A.K.C, 2017

<b>TIPO DE VIÉS</b>	<b>DOMÍNIO</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>
<b>Seleção</b>	Geração da sequencia aleatória		
	Ocultação de alocação		
<b>Performance</b>	Cegamento de participantes e profissionais		
<b>Detecção</b>	Cegamento de avaliadores de desfecho		
<b>Atrito</b>	Desfechos incompletos		
<b>Relato</b>	Relato de desfecho seletivo		
<b>Vieses</b>	Outras fontes de viés		

## APENDICE III – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ESTUDOS NÃO-RANDOMIZADOS

**INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ESTUDOS NÃO-RANDOMIZADOS**  
EFETIVIDADE DO GINSENG NO TRATAMENTO DE FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA  
ABREU, A.K.C, 2017

QUESTÕES	PONTUAÇÃO	COMENTÁRIOS
Objetivo claramente definido.		
Inclusão consecutiva de pacientes.		
Coleta prospectiva de dados.		
Resultados adequados aos objetivos do estudo.		
Avaliação imparcial dos resultados do estudo.		
Período de seguimento adequado aos objetivos do estudo.		
Perda de seguimento de no mínimo 5%.		
Cálculo prospectivo do tamanho do estudo.		
<b>Total</b>		

***ANEXO***

---



## 9. ANEXO

### ANEXO A- Checklist - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	9
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	22
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	31
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	33
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	33
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	35
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	37
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	43
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	43
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	34

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	43
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	-
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	-
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	46
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	48
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	55
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	-
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	58
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	62
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	65
<b>FUNDING</b>			

---

Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-
---------	----	--	---

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.