

Paullinia cupana para o controle de fogachos em pacientes com câncer de mama: um estudo piloto

Paullinia cupana for control of hot flashes in breast cancer patients: a pilot study

Saulo Silva Oliveira¹, Adriana Braz del Giglio¹, Tatiana Goberstein Lerner¹, Rebecca Melo Zanellato¹, Livia Tiemi¹, Lucas Reifur¹, Patrícia Xavier Santi¹, Auro del Giglio²

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a *Paullinia cupana* diminui o número e a gravidade dos fogachos em mulheres após diagnóstico de câncer de mama.

Métodos: Estudo piloto prospectivo fase II realizado com mulheres que sobreviveram ao câncer de mama, que completaram o tratamento pelo menos 3 meses antes e que apresentavam ao menos 14 episódios de fogachos por semana. Utilizando o desenho de Simon para que a primeira etapa fosse considerada positiva, ao menos 9 de 15 mulheres deveriam ter a gravidade dos fogachos diminuída em pelo menos 50%. As pacientes receberam 50mg do extrato seco de Guaraná oralmente 2 vezes por dia por 6 semanas. Foram avaliadas, a gravidade e a frequência dos fogachos. **Resultados:** Dezoito pacientes iniciaram o tratamento com *Paullinia cupana* e 15 completaram o estudo. Três pacientes deixaram o estudo imediatamente após iniciarem o tratamento em razão de dificuldade na participação e não adesão. Das 15 pacientes que completaram o estudo, 10 obtiveram diminuição de mais de 50% dos índices de gravidade de fogachos. Durante as 6 semanas de tratamento, diminuições estatisticamente significativas foram observadas tanto no número de fogachos ($p=0,0009$), quanto nos índices de gravidade ($p<0,0001$). *Paullinia cupana* foi bem tolerada, e não houve relato de toxicidade como causa de saída do estudo. **Conclusões:** *Paullinia cupana* pareceu promissora para o controle de fogachos. Estudos mais extensivos são necessários.

Descritores: Neoplasias da mama; Fogachos; *Paullinia pinnata*; Guaraná (Homeopatia)

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether *Paullinia cupana* decrease number and severity of hot flashes in breast cancer survivors. **Methods:** This was a prospective phase II pilot study. We studied female breast cancer survivors who had completed the cancer treatment 3 months

previously and who were experiencing at least 14 hot flashes per week. At least 9 of the 15 patients were required to have a decrease of at least 50% in hot flash severity score in keeping with the Simon Design. Patients received 50mg of dry extract of *Paullinia cupana* orally twice a day for 6 weeks. We assessed both frequency and severity of hot flashes. **Results:** A total of 18 patients started the *Paullinia cupana* treatment, and 15 completed the study. Three patients left the study immediately after starting the treatment because of personal difficulties in participation or noncompliance. Of the 15 patients who completed the study 10 had a decrease of more than 50% in hot flash severity scores. During the 6 weeks of treatment, statistically significant decreases were seen in both numbers of hot flashes ($p=0.0009$) and severity scores ($p<0.0001$). *Paullinia cupana* was well tolerated, and there were no instances of discontinuation because of toxicity. **Conclusions:** *Paullinia cupana* appears promising for controlling hot flashes. More extensive studies seem warranted.

Keywords: Breast neoplasms; Hot flashes; *Paullinia pinnata*; Guarana (Homeopathy)

INTRODUÇÃO

Fogachos são episódios de sensação de calor, sudorese intensa e ruborização, que geralmente são acompanhados por palpitações e ansiedade^(1,2). Em geral, os fogachos ocorrem em mais de 75% das mulheres menopausadas⁽³⁾. Os fogachos também são comuns entre pacientes com câncer de mama⁽⁴⁾ e afetam até 70% daquelas que recebem tamoxifeno⁽⁴⁾.

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento dos fogachos incluem: (1) disfunção do núcleo termorregulatório, com redução do limiar da temperatura central

Estudo realizado na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

¹ Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

² Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil; Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Auro del Giglio – Avenida Príncipe de Gales, 821 – Príncipe de Gales – CEP: 09060-650 – Santo André, SP, Brasil – Telefone: (11) 4993-5400 – E-mail: aurodelgiglio@gmail.com

Data de submissão: 26/4/2013 – Data de aceite: 6/11/2013

Conflitos de interesse: não há.

necessária para desencadear os fogachos; (2) diminuição dos níveis de estrógeno, que ocorre na menopausa; (3) aumentos nos níveis de norepinefrina no sistema nervoso central e do número de receptores de serotonina⁽²⁾.

Diversas tentativas têm sido relatadas para tratamento dos fogachos em sobreviventes de câncer de mama. A maioria delas utiliza agentes não hormonais, como antidepressivos (fluoxetina e venlafaxina) e anti-convulsivantes (gabapentina)⁽²⁻⁴⁾.

A *Paullinia cupana*, também conhecida como guaraná, é uma planta de origem amazônica, que tem sido utilizada há séculos pelas populações indígenas brasileiras como um tônico devido a suas propriedades antifatigantes⁽⁵⁾ e termogênicas⁽⁶⁾.

Relatamos neste estudo nossa experiência preliminar com a *Paullinia cupana* para controle de fogachos em sobreviventes de câncer de mama.

OBJETIVO

Avaliar a eficácia do tratamento com *Paullinia cupana* para controle de fogachos em sobreviventes de câncer de mama.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional da Faculdade de Medicina do ABC, protocolo número 325-2010. Conduziu-se o estudo de março de 2011 a outubro de 2012. Foram estudadas mulheres com histórico histologicamente comprovado de câncer de mama e que completaram tratamento (cirurgia, quimioterapia adjuvante e neoadjuvante, e radioterapia) pelo menos 3 meses antes. A terapia hormonal de câncer de mama, com tamoxifeno ou inibidores da aromatase, foi permitida. Foram incluídas somente pacientes que apresentaram ao menos 14 fogachos por semana durante pelo menos 1 mês. As pacientes que receberam outro agente hormonal sistêmico, como estrógenos, andrógenos ou progestinas, para reposição hormonal ou qualquer outro indicador, foram excluídas. Excluíram-se também as pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, arritmias ou hipertensão. Os estrogênios vaginais tópicos sem os efeitos sistêmicos esperados foram permitidos se utilizados por pelo menos 1 mês antes do ingresso no estudo. A redução foi vista tanto no número quanto na gravidade dos fogachos. Esses efeitos foram maiores do que a necessidade da realização de outros estudos. A *Paullinia cupana* pareceu ser segura e não houve relatos de descontinuidade da terapia devido aos efeitos adversos. Os antidepressivos e outros tratamentos sistêmicos não hormonais para fogachos, como vitamina E ou produtos à base de soja, foram permitidos se utilizados rotineiramente pelas pacientes e

se não tivessem alteração na dosagem por pelo menos 1 mês antes do ingresso no estudo.

Os pacientes receberam 50mg de extrato de *Paullinia cupana* por via oral 2 vezes ao dia durante 6 semanas (Pharmanostra, Rio de Janeiro, Brasil – <http://www.pharmanostra.com.br/>; lote nº 12030768A). O extrato continha 7,97% de cafeína e 1,47% de tanino. Avaliaram-se tanto a frequência quanto a gravidade dos fogachos.

A medicação foi descontinuada se solicitado pelo paciente devido à intolerância aos efeitos adversos. Além disso, os pacientes que descontinuaram o uso da medicação por mais de 48 horas foram excluídos do estudo.

As pacientes foram instruídas para completar um diário todos os dias em relação aos fogachos, que foi iniciado 1 semana antes do tratamento. Cada paciente foi instruída a registrar cada fogacho e classificá-lo como leve, moderado, grave ou muito grave. Para auxiliar as pacientes na classificação, cada uma delas recebeu uma descrição da gravidade do fogacho, que se baseava em relatos publicados anteriormente⁽⁷⁾. As pacientes foram avaliadas no início da semana 2 e semanalmente, até logo após a semana 6. Em cada consulta médica, o diário de fogachos era revisado e a paciente questionada sobre qualquer possível experiência de toxicidade.

Computaram-se tanto as frequências diárias quanto as médias de gravidade dos fogachos. Os índices de gravidade foram 1 para leve, 2 para moderado, 3 para grave e 4 para muito grave⁽⁷⁾.

Métodos estatísticos

Estudo piloto prospectivo fase II. O principal objetivo foi avaliar a eficácia da *Paullinia cupana* na redução dos índices de gravidade dos fogachos. Para esse fim, considerou-se o percentual de redução dos fogachos para cada semana a partir da linha de base (semana 0) e média de reduções verificadas durante as 6 semanas de estudo. O resultado foi considerado positivo no caso em que a média de reduções a partir da linha de base para cada uma das 6 semanas se igualou ou excedeu 50%.

Empregou-se, na fase II, o desenho proposto por Simon⁽⁸⁾ para redução do tamanho da amostra em ensaios pilotos menores. Assumiu-se que o tratamento placebo reduziria o índice de gravidade dos fogachos em 50% ($P_0=0,5$) e em pelo menos 50% dos pacientes. Desse modo, presumindo que a *Paullinia cupana* causaria uma redução de 50% no índice de gravidade em pelo menos 70% dos pacientes (por exemplo: $P_1=0,7$), seria necessário que 9 ou mais pacientes das 15 participantes atingissem redução de 50% no índice de gravidade dos fogachos. Se 9 ou mais respostas fossem observadas com o erro tipo I de 0,05 e um erro tipo II de 0,20, era possível inferir um potencial de superioridade de 20%

($P1-P0=0,20$) da *Paullinia cupana* acima do efeito placebo esperado para este estudo aberto de braço único.

RESULTADOS

Em síntese, 18 pacientes iniciaram tratamento com *Paullinia cupana*, e 15 completaram as 6 semanas de estudo. A média de idade foi de 48 anos (variação de 36 a 65 anos). Das pacientes, 14 eram menopausadas e 1 era pré-menopausa. Três pacientes deixaram o estudo logo após iniciar o tratamento com *Paullinia cupana* devido à dificuldade na participação e não adesão. Das 15 pacientes que completaram tratamento, 7 receberam quimioterapia adjuvante e 3 quimioterapia neoadjuvante, 6 receberam radioterapia adjuvante, e todas as pacientes receberam tamoxifeno adjuvante.

Das 15 pacientes, 10 apresentaram diminuição de mais de 50% no índice de gravidade dos fogachos. Durante as 6 semanas de tratamento observou-se diminuição estatisticamente significativa tanto nos fogachos ($p=0,0009$) quanto no índice de gravidade ($p<0,0001$) (Figura 1).

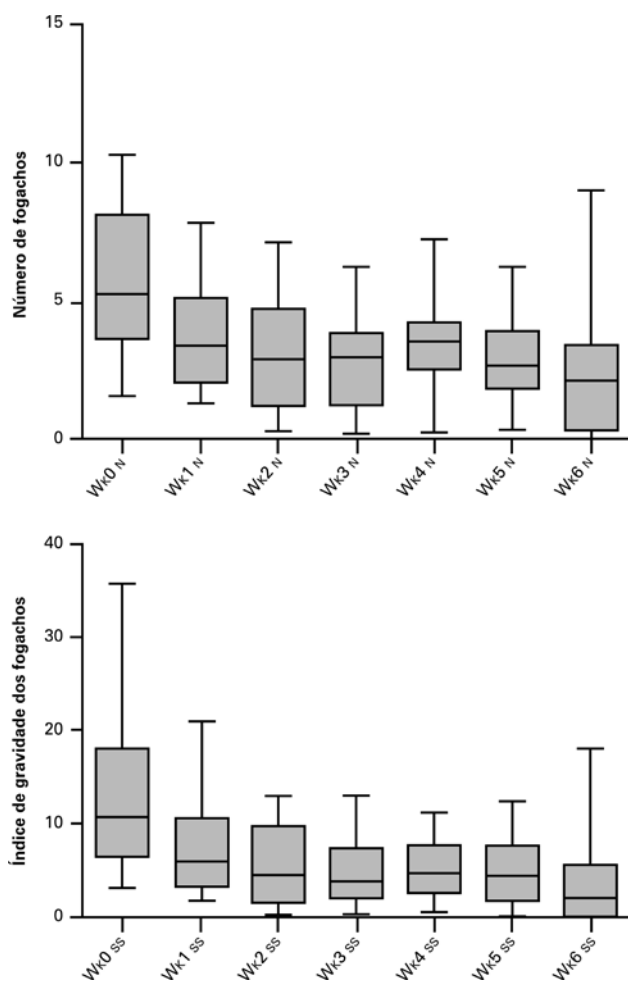


Figura 1. Média do número de fogachos/dia e índice de gravidade dos fogachos/dia observado durante as 6 semanas de tratamento com *Paullinia cupana*

Comparado com a semana 0, as pacientes relataram piora na anorexia (1), insônia (1), náusea (1), fadiga (1), inchaço (1), constipação (1), ansiedade (1), mudança de humor (1) e cefaleia (1). Todos os sinais e sintomas foram considerados leves e nenhum exigiu a descontinuação do uso da medicação.

DISCUSSÃO

Os fogachos são sintomas comuns e desconfortáveis que comprometem a qualidade de vida de mulheres no climatério. As sobreviventes de câncer de mama são de especial preocupação, pois elas geralmente experimentam fogachos quando ainda jovens devido aos efeitos gonadotóxicos do tratamento antineoplásico e ao uso de agentes como o tamoxifeno^(3,4). Além disso, as sobreviventes de câncer de mama necessitam de opções não hormonais para controlar os fogachos, devido aos efeitos potenciais danosos da reposição hormonal em mulheres com tumores sensíveis a hormônios.

A *Paullinia cupana* é uma planta amazônica com propriedades tônicas que contem cafeína⁽⁹⁾. Essa planta também possui efeitos anti-inflamatórios⁽¹⁰⁾, que podem explicar os efeitos benéficos recentemente descritos na diminuição da fadiga notada por pacientes com câncer de mama que receberam quimioterapia adjuvante⁽⁵⁾.

É pouco provável que o uso concomitante com outros medicamentos, como antidepressivos, poderia ser representativo em nossos achados, já que as pacientes que faziam uso deles foram autorizadas a participar, desde que recebessem tal medicação por pelo menos 1 mês antes do início do estudo, além do critério de apresentarem ao menos 14 fogachos por semana. Acreditamos que os antidepressivos não apresentaram atividade satisfatória contra fogachos nessas pacientes.

Neste pequeno estudo piloto, foi observado um efeito promissor da *Paullinia cupana* nos fogachos em 10 das 15 pacientes que tiveram experiência anterior de pelo menos 14 fogachos por semana.

O mecanismo de ação subjacente observado no estudo em relação aos efeitos da *Paullinia cupana* para controlar os fogachos não está claro. As propriedades termogênicas e/ou anti-inflamatórias da *Paullinia cupana* e o potencial dessa planta podem induzir os níveis de catecolamina do sistema nervoso central o que estimula as perspectivas para potenciais investigações futuras.

Este estudo piloto empregou desenho experimental que possibilitou avaliar o uso de amostra pequena sem grupo controle. Apesar do estudo não ser conclusivo, seus resultados preliminares são estimulantes. Sugere-se, portanto, novos estudos com amostras maiores e de braço placebo/controle.

CONCLUSÃO

Observou-se redução no número também como na gravidade dos fogachos. Esses efeitos foram maiores do que a necessidade da realização de outros estudos. A *Paullinia cupana* pareceu ser segura e não houve relatos da descontinuidade da terapia devido a efeitos adversos. A realização de novos estudos desse agente promissor é aconselhada.

REFERÊNCIAS

1. Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of hot flashes. *J Support Oncol*. 2006;4(7):315-20,325.
2. Morrow PK, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist*. 2011;16(11):1658-64.
3. Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health*. 2010;2:123-35.
4. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1997-2008.
5. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, Hassan BJ, Casa FB, Del Giglio A. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med*. 2011;17(6):505-12.
6. Bérubé-Parent S, Pelletier C, Doré J, Tremblay A. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr*. 2005;94(3):432-6.
7. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059-63.
8. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials*. 1989;10(1):1-10.
9. Pendleton M, Brown S, Thomas C, Odle B. Potential toxicity of caffeine when used as a dietary supplement for weight loss. *J Diet Suppl*. 2012;9(4):293-8
10. Marcon R, Del Giglio A, Planowski LF, Calixto JB. An analysis of the role of *Paullinia cupana* (Guaraná) in blood IL-1b and brain IL-6 levels as well as brain IL-6 and TNF- α mRNA expression in mice [abstract]. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl):e21002.