GISELE KUBA

EFETIVIDADE DO FITOTERÁPICO CHINÊS GAN MAI DA ZAO PARA MELHORIA DO ESTRESSE CRÔNICO NA EQUIPE DE ENFERMAGEM ONCOLÓGICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora: Profª. Drª. Ruth Natalia Teresa Turrini

São Paulo

2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data:___/____/___

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

E com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Número do processo 2017/19645-2.

Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca "Wanda de Aguiar Horta"
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Kuba, Gisele
Efetividade do fitoterápico chinês Gan Mai Da Zao para melhoria do estresse crônico na equipe de enfermagem oncológica: ensaio clínico randomizado / Gisele Kuba. São Paulo, 2020.
151 p.

Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.
Orientadora: Prof.ª Dr.ª Ruth Nathalia Teresa Turrini
Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Fitoterapia. 2. Estresse profissional. 3. Enfermagem oncológica. 4. Medicina tradicional - China. 5. Terapias complementares. I. Título.

Ficha catalográfica

Nome: Gisele Kuba

Título: Efetividade do fitoterápico chinês Gan Mai Da Zao para melhoria do estresse crônico na equipe de enfermagem oncológica: Ensaio Clínico Randomizado.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.
Aprovado em: Data___/___/___

Banca examinadora

Orientador: Prof. Dr._____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr._____ Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

Prof. Dr._____ Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

Prof. Dr._____ Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus e aos mestres espirituais pela força, orientação, inspiração e paz de espírito e por possibilitarem que o caminho seja mais suave e repleto de aprendizados.

A minha família, em especial ao meu companheiro Fernando que esteve ao meu lado, me incentivando e apoiando ao longo desta trajetória. E aos meus pais que me ensinaram a persistir e encarar as dificuldades como desafios temporários.

Aos meus amigos que suportaram ás lamentações e ausências com descontração e compreensão. Muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

Á Profª Drª Ruth Natalia Teresa Turrini por acreditar e aceitar o desafio de realizar este projeto e por incentivar a produção científica das práticas integrativas e complementares. Muito obrigada valiosas contribuições, orientação e auxílio no desenvolvimento deste trabalho.

Á Fumie Kurebayashi pelo incentivo e por enxergar potencial em mim para realizar este e diversos outros projetos, por me auxiliar nesta caminhada acadêmica, profissional e pessoal. Muito obrigada por me ajudar a superar os empecilhos, ouvir minhas queixas, sanar ás dúvidas e "me empurrar" em direção ao eixo novamente.

Aos professores do IB, Profº Drº Pedro Augusto Carlos Magno Fernandes e Profª Drª Regina Pekelmann Markus por todo suporte no desenho de estudo, expertise na realização da coleta e dosagens hormonais e pelo uso do laboratório. Muito obrigada pelas colaborações ao longo desse processo.

Ás Profª Drª Ana Lucia Siqueira Costa Calache e Profª Drª Juliana Nery de Souza Talarico pelas contribuições acerca do estresse. Gratidão pelo aprendizado.

Às Profª Drª Kazuko Uchikawa Graziano e Profª Drª Maria de Fátima Fernandes Vattimo, por permitir a utilização do laboratório e equipamentos. Em especial à Sheila Marques pelas orientações sobre os procedimentos, cafés e troca de conhecimento, a técnica do laboratório Fátima e a chefe de apoio laboratorial Patrícia de Freitas por toda ajuda que me proporcionaram.

Ao Fábio e aos funcionários da farmácia sinergia por proporcionar o placebo e o cegamento do estudo. Muito obrigada pela presteza, eficiência e gentileza.

Á equipe pesquisa e profissionais de enfermagem do ICESP pelo acolhimento, auxilio e participação no estudo, muito obrigada pela oportunidade fornecida a mim e a fitoterapia chinesa.

A todos integrantes do Grupo de Pesquisa de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (GEPIC) da EEUSP pelas contribuições, discussões sobre as práticas complementares, métodos e desenvolvimento de pesquisas que permitiram meu amadurecimento como pesquisadora e amante das práticas complementares.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento deste estudo.

Aos grandes amigos: Ray Takiguchi, Marisa Nagumo, Miki Shimizu pelo apoio, risadas e por absorver todo o trabalho durante minha ausência. Ao Ademir, Roberto, Nelson, Irene e demais responsáveis do ITIO pela compreensão e pela liberdade que me proporcionaram, permitindo que direcionasse grande parte do tempo e dedicação para realização desta tese.

Á Ana Lúcia Giaponesi e Talita Pavarini Borges de Souza pela troca e ajuda no período de coleta, sem vocês nunca teria terminado.

A todos os amigos por proporcionar momentos de descanso, descontração e risadas. E também ao Grupo Ibez por fornecer o suporte emocional, mental e espiritual.

EPÍGRAFE

"Quem reconhece a sua ignorância começa a ser sábio."

(Confúcio)

KUBA G. Efetividade do fitoterápico chinês Gan Mai Da Zao para melhoria do estresse crônico na equipe de enfermagem oncológica: Ensaio Clínico Randomizado [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2020.

RESUMO

Introdução: A equipe de enfermagem oncológica é uma população com alto risco de desenvolver estresse crônico, pois lidam com uma enfermidade de alta complexidade e mortalidade, intensificando a carga emocional sofrida no trabalho. Quando persistente, o estresse pode promover uma série de consequências deletérias, dentre elas distúrbios de sono e transtornos de ansiedade e depressão que em parte podem ser explicadas por alterações nos níveis de cortisol (quantificado na saliva) e melatonina (estimada também pela excreção do seu subproduto 6- sulfatoximelatonina/ 6SMEL na urina). Investigar terapias de fácil aplicação e que podem ser administradas de forma contínua, podem trazer benefícios para saúde desses profissionais que possuem pouco tempo para cuidar de si.**Objetivo:** Avaliar a efetividade da fitoterapia chinesa para a melhoria dos níveis de estresse ocupacional, ansiedade, depressão e qualidade do sono em profissionais de enfermagem oncológica. **Método:** Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego com dois grupos fitoterapia/ Gan Mai Da Zao (GMDZ - G1) e placebo (G2). 187 profissionais de enfermagem de hospital público de oncologia de São Paulo, responderam ao questionário sociodemográfico e a Lista de Sintomas de Stress de Vasconcelos (LSS); 100 profissionais com médio e alto estresse foram randomizadas nos grupos G1 e G2 e mais 10 pessoas sem estresse pelo LSS foram avaliadas apenas no início do estudo e alocadas no grupo controle (G3) que serviu como referência de "indivíduos saudáveis" da população da enfermagem oncológica. A escala de coping ocupacional (ECO) e o inventário de sintomas de stress da LIpp (ISSL) foram utilizados para caracterização da amostra e a avaliação foi feita pela escala de estresse no trabalho (EET), pelo índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI), pela escala de ansiedade e depressão hospitalar (HADS) e dosagens de cortisol e 6-sulfatoximelatonina aplicadas início e final da intervenção. Os níveis energéticos dos meridianos foram avaliados pelo Ryodoraku apenas nos grupos GMDZ e placebo também em dois momentos. A intervenção teve duração de 4 semanas com dose de 2 cápsulas do fitoterápico ou placebo (excipientes farmacêuticos) a cada 12 horas para ambos os grupos. Foi feita a análise descritiva, teste de Correlação de Pearson e modelo de efeitos mistos para avaliar o resultado da intervenção com nível de significância de α=0,05 no software R. **Resultados:** O GMDZ foi superior ao placebo na redução dos níveis de estresse (p=0,007), no estresse no trabalho (p=0,03); na melhora dos sintomas de depressão (p=0,03) e na regulação dos níveis de cortisol e energéticos dos meridianos. Não houve diferença na qualidade do sono (p=0,259); na ansiedade (0,139) e nos níveis de 6SMEL (p=0,573). **Conclusão:** O Gan Mai Da Zao foi eficaz na redução dos níveis de

estresse crônico, estresse no trabalho, para melhora de sintomas depressivos e equilíbrio do cortisol e energético dos meridianos da enfermagem oncológica, demostrando que a fitoterapia chinesa pode auxiliar na promoção de bem-estar físico e mental desses profissionais.

Palavras-chave: Fitoterapia, Estresse ocupacional, Enfermagem Oncológica, Medicina Tradicional Chinesa e Terapias Complementares.

KUBA G. Effectiveness of Chinese herbal medicine Gan Mai Da Zao to improve chronic strss in the oncology nursing team: Randomizes Clinical Trial [thesis]. São Paulo: School of Nursing, University of São Paulo, 2020.

ABSTRACT

Introduction: The oncology nursing team is a population at high risk of developing chronic stress, because they need to cope with a complex illness with high mortality, increasing the emotional exaustion in workplace. When persistent stress can promote a series of harmful consequences, among these sleep disorders and anxiety and depression disorders. This disorders are possible explained by changes in the levels of salivary cortisol and melatonin by 6-sulfatoximelatonin/ aMT6s in urine).Investigating therapies that are easy to apply and that can be administered continuously can bring health benefits to those professionals who have little time to take care of themselves. **Objective:** To assess the effect of Chinese herbal medicine to improve levels of occupational stress, anxiety, depression. and sleep quality in oncology nursing professionals**. Method:** Randomized controlled double blind clinical trial with two groups: Gan Mai Da Zao (GMDZ - G1) and placebo (G2). 187 volunteers from a municipal hospital of São Paulo, answering the sociodemographic questionnaire and the Vasconcelos Stress Symptoms List (LSS); 100 professionals with medium and high stress were randomized in groups G1 and G2 and another 10 people without stress by the LSS were evaluated only at the beginning of the study and allocated to the control group (G3), which served as a reference for "heathy people" in the population oncology nursing. For sample characterization, the occupational coping scale (ECO) and the LIpp stress symptom inventory (ISSL) was applied and he other evaluations were made by the following instruments: Pittsburgh sleep quality index (PSQI); hospital anxiety and depression scale (HADS) and work stress scale (EET). Cortisol and aMT6s were also are evaluated in a private laboratory as well as energy levels of the meridians by Ryodoraku in two moments (before and after) for GMDZ and placebo gropus.The intervention occured in 4 weeks with a dose of 2 GMDZ or placebo capsules (pharmaceutical excipients) every 12 hours for both groups. A descriptive analysis, Pearson's correlation test and mixed effects model were performed for evaluation or outcome of the intervention with a significance level of $\alpha = 0.05$ in the R software. **Results:** GMDZ was superior than placebo in reducing stress levels ($p = 0.007$), in occupational stress ($p = 0.03$); in the improvement of depression symptoms ($p = 0.03$) and in cortisol and meridians energy regulation. There was no difference in sleep quality ($p = 0.259$); anxiety (0.139) and aMT6s levels ($p = 0.573$). **Conclusion:** Gan Mai Da Zao was effective in reducing the levels of chronic stress, stress at work, for improving depressive symptoms and balancing the cortisol and energy of the oncology nursing meridians, demonstrating that Chinese herbal medicine can help in promoting well-being. physical and mental health of these professionals.

KEYWORDS: Phytotherapy; Occupational stress; Oncology nursing; Medicine, Chinese traditional; Complementary Therapies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática do Sistema de resposta ao estresse 25
Figura 2- Representação dos componentes do Sistema de Estresse 27
Figura 3- Perfis da resposta alostática 30
Figura 4- Representação esquemática da integração do Sistema de Resposta ao estresse e o Sistema Circadiano 32
Figura 5: Pontos representativos dos meridianos medidos pelo Ryodoraku nas mãos e pés. 54
Figura 6: Ilustração do procedimento de coleta de saliva. 55
Figura 7: Salivettes® e parâmetros utilizados na centrifugação das amostras 55
Figura 8: Frascos de urina e eppendorfs identificados. 56
Figura 9: Frascos de fitoterápico e placebo disponibilizados a pesquisadora e participantes 57
Figura 10: Fluxograma do procedimento de coleta do estudo 65
Figura 11: Frequência relativa de tratamentos, uso de álcool e doença de base, segundo grupo de estudo. São Paulo, nov/2017 a ago/2019. 68
Figura 12: Representação da secreção diária de cortisol (G1) ou área sob a curva (AUC). São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 72
Figura 13: Média e erro padrão para o incremento (µg/dL), nos três grupos. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 74
Figura 14: Linha de tendência do A) LSS e B) EET, segundo os grupos GMDZ e Placebo, ao longo do tempo. São Paulo nov/2017 – nov/2019. 82
Figura 15: Ritmo diário de cortisol antes e depois da intervenção, segundo os grupos. São Paulo, nov/2017 - nov,2019. 84
Figura 16: Ritmo diário de secreção de 6SMEL antes e depois da intervenção, segundo os grupos. São Paulo, nov/2017 – nov/2019. 89
Figura 17: Diagrama de controle dos valores representativos da energia dos meridianos, de acordo com o lado da medição pelo ryodoraku no G1 antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – nov/2019. 94
Figura 18: Diagrama de controle dos valores representativos da energia dos meridianos, de acordo com o lado da medição pelo ryodoraku no G1 depois da intervenção. São Paulo, nov/2017 – nov/2019. 95

Figura 19: Diagrama de controle dos valores representativos da energia dos meridianos, de acordo com o lado da medição pelo ryodoraku no G2 antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – nov/2019. 96
Figura 20: Representação dos meridianos (lado esquerdo e direito), com limites de referência e média do Grupo Placebo (G2) após a intervenção. São Paulo, nov/2017 – nov/2019. 96

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Valores de referência para sensibilidade analítica, funcional, precisão intra-ensaio e inter-lotes 58
Quadro 2: Valor de referência para sensibilidade analítica, precisão intra-ensaio e precisão inter- ensaio do kit ELISA para 6SMEL. 60
Quadro 3: Valor de referência para precisão intra-ensaio e precisão inter-ensaio para a análise da creatinina. 60
Tabela1: Descritiva das variáveis sociodemográficas segundo grupos de estudos e valor de p. São Paulo, nov/2017 - ago/2019. 66
Tabela 2: Frequências relativas e absolutas dos grupos de estudo, segundo variáveis demográficas e de trabalho. São Paulo, nov/2017 - ago/2019. 67
Tabela 3: Média, desvio padrão, mínimo, máximo e p valor referente as escalas de estresse LSS, EET e ECO, segundo grupos. São Paulo, nov/2017 - ago/2019.69
Tabela 4: Média, desvio padrão, mínimo, máximo e p valor referente aos sintomas físicos e psicológicos por fase do ISLL. São Paulo, nov/2017 - ago/2019. 71
Tabela 5: Análise comparativa entre os grupos de estudo para o inventário de LIPP. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 72
Tabela 6: Média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e p valor referente ao incremento, área sob a curva 1 e total (AUC1 e AUC) e nos três grupos antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 73
Tabela 7: Média, desvio padrão, mínimo, máximo e p valor referente ao PSQI e seus componentes nos três grupos. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 75
Tabela 8: Análise comparativa dos grupos G1, G2 e G3 pelo teste post hoc de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 76
Tabela 9: Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo referente á 6sMEL normalizada nos três grupos antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 76
Tabela 10: Teste de Kruskal-Wallis para 6SMEL normalizada de acordo com momento de coleta entre os grupos. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 77
Tabela 11: Média, desvio padrão, mínimo, máximo e p valor referente à HADS e seus componentes nos três grupos antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 78

Tabela 12: Análise comparativa entre os grupos de estudo para a escala HADS. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 78
Tabela 13: Coeficiente de Correlação de Pearson entre os instrumentos de avaliação do estresse. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 79
Tabela 14: Coeficiente de Correlação de Spearman entre questionários do estresse e variáveis do cortisol. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 80
Tabela 15: Coeficiente de Correlação de Spearman entre qualidade do sono, 6SMEL e variáveis do cortisol. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 81
Tabela 16 - Descritiva dos níveis de estresse e estresse no trabalho segundo grupos antes e após intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 82
Tabela 17: Descritiva dos resultados do cortisol: incremento, percentagem AUC e AUC_1, segundo grupos antes e após intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 85
Tabela 18: Descritiva da qualidade do sono (PSQI), índice d de Cohen e p valor, segundo grupos antes e após intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 87
Tabela 19: Análise descritiva e p valor (Modelo Efeitos Mistos), segundo os grupos antes e após a intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 90
Tabela 20: Média, desvio padrão, mínimo, máximo, d de Cohen e p valor (modelo de efeitos mistos), segundo os grupos antes e após a intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 92
Tabela 21 - Valores normalizados dos meridianos (esquerdo-E e direito-D), média e limites inferior (LI) e superior (LS), medidos pelo Ryodoraku nos grupos no início e no final do estudo. São Paulo, nov/2017 – ago/2019. 93

Sumário

1 INTRODUÇÃO 17

2 REFERENCIAL TEÓRICO 21

2.1 ESTRESE SEGUNDO VISÃO OCIDENTAL 22
2.1.1 Estresse como resposta 22
2.1.1 Estresse agudo 27
2.1.3 Interações entre os Sistemas de Estresse e Circadianos 31
2.2 ESTRESSE SEGUNDO VISÃO DA MEDICINA ORIENTAL: 33
2.3 FITOTERAPIA CHINESA: 37
2.3.1 Placebo: 41

3 OBJETIVOS 43

3.1 OBJETIVO GERAL: 44
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: 44

4 MÉTODO E CASUÍSTICA 45

4.1 TIPO DE PESQUISA 46
4.2 LOCAL DE PESQUISA 46
4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO 46
4.3.1 Amostra 46
4.4 CONTROLE 47
4.5 INTERVENÇÃO 47
4.6 VARIÁVEIS DE DESFECHO 48
4.7 VARIÁVEIS PARA CARACTERIZAÇÃO DAS PARTICIPANTES 52
4.8 PROCEDIMENTO DE COLETA 52
4.9 PROTOCOLO RYODORAKU 53
4.10 PROTOCOLO DE COLETA CORTISOL 54
4.11 PROTOCOLO DE COLETA DE URINA PARA DOSAGEM DE 6-SULFATOXIMELATONINA (sMT6a) 56
4.12 PROTOCOLO USO DO GMDZ/ PLACEBO 57
4.13 PROTOCOLO DE SEGURANÇA 58
4.14 ANÁLISES LABORATORIAIS 58
4.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA 61
4.16 ASPECTOS ÉTICOS 63

5. RESULTADOS 64

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM 66
5.1.1 Análise descritiva dos dados sociodemográficos 66
5.1.2 Caracterização dos profissionais de enfermagem em relação ao Estresse e cortisol. 68
5.1.3 Caracterização dos profissionais de enfermagem em relação a qualidade do sono e 6SMEL. 74
5.1.4 Caracterização da Enfermagem em relação ansiedade e depressão. 77
5.1.5 Correlação entre questionários de estresse, ansiedade, depressão e qualidade de sono. 79
5.1.6 Correlação entre questionários de estresse e cortisol 80

5.1.7 Correlação entre Qualidade do sono, 6SMEL e Cortisol 80
5.2 ANÁLISE DO DESFECHO DA INTERVENÇÃO..... 81
5.2.1 Desfecho Estresse 81
5.2.2 Desfecho Qualidade do Sono e 6SMEL 87
5.2.3 Desfecho Ansiedade e Depressão 91
5.2.4 Desfecho Meridianos. 93

6. DISCUSSÃO..... 97

6.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E QUESTIONÁRIOS ESTRESSE, QUALIDADE DO SONO, ANSIEDADE E DEPRESSÃO 98
6.2 CARACTERIZAÇÃO CORTISOL E 6SMEL 103
6.3 CORRELAÇÕES 104
6.4 DESFECHO INTERVENÇÃO 106

7. CONCLUSÃO..... 113

8. REFERÊNCIAS 115

APÊNDICES E ANEXOS..... 133

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 134
APÊNDICE II - DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS..... 138
APÊNDICE III - ORIENTAÇÕES E DIÁRIO DE COLETA..... 139

ANEXO I LSS..... 142

ANEXO II - ESCALA DE ESTRESSE NO TRABALHO (EET)..... 144

ANEXO III - ESCALA DE COPING OCUPACIONAL..... 145

ANEXO IV - ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO..... 146

ANEXO V – ESCALA DE ANSIDEDADE E DEPRESSÃO HOSPITALAR (HADS) 148

ANEXO VI – INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE ESTRESSE PARA ADULTOS DE LIPP (ISSL) 150

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos os riscos psicossociais laborais ganharam destaque devido ao impacto no desempenho, elevação no absenteísmo e qualidade no serviço prestado. Segundo levantamento do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), os profissionais de enfermagem representam 50% dos profissionais da área da saúde. Apesar da grande representatividade, esses profissionais sofrem com o baixo reconhecimento, constatado pela má remuneração salarial. Em pesquisa para avaliar o perfil da enfermagem no Brasil, a média da renda mensal declarada foi de mil a dois mil reais e ainda cerca de 27mil profissionais informaram receber menos de um salário mínimo por mês; por isso 37% desses trabalhadores da enfermagem possuíam mais de um vínculo empregatício e 66% relataram desgaste na profissão (Fiocruz, 2015).

Ainda a equipe de Enfermagem é responsável por 60% das ações da área da saúde (Teixeira, Mantovani, 2009). A alta demanda de responsabilidade e nível de concentração, aliados à jornada de trabalho, troca de turnos no hospital e dificuldades nos relacionamentos interpessoais predispõem esses profissionais ao estresse. Segundo a Health Education Authority, a área da enfermagem está classificada como a quarta profissão mais estressante (Stacciarini, Tróccoli 2001).

Os profissionais da enfermagem que trabalham em hospitais estão incluídos no grupo de trabalhadores com maior risco de desenvolver estresse laboral devido à exigência física e mental proporcionada pelo ambiente em que desenvolvem suas atividades. Os transtornos de ansiedade geralmente estão relacionados ao estresse e podem interferir diretamente no desempenho e qualidade de vida desses trabalhadores (Murofuse, Abranches, Napoleão, 2005).

Neste contexto, a equipe de enfermagem oncológica é mais predisposta ao estresse crônico devido ao frequente contato com a morte, com pacientes em estado grave de saúde ou terminalidade, à necessidade de concentração no cuidado de alta complexidade e paliativo e, por vezes, amparar os familiares constituem os desafios diários desses profissionais (Guo, Zheng, 2019).

A predominância de mulheres entre os profissionais de enfermagem é considerada por alguns autores como um fator adicional para o estresse ocupacional, pois essas trabalhadoras exercem dupla jornada, no trabalho e em casa (Cavalheiro, Junior, Lopes, 2008). Isso lhes proporciona maior desgaste físico e, ainda, são mais sensíveis ao sofrimento do outro aumentando a sobrecarga emocional (Fernandes et al., 2002).

Desenvolver estratégias para lidar com os fatores estressantes diários, a que os trabalhadores da enfermagem oncológica são submetidos; se torna essencial para manter a qualidade na assistência; bem como a saúde e bem-estar do trabalhador (Santos, Santos, Silva 2016).

As pesquisas sobre estresse ocupacional na equipe de enfermagem visam a identificar, buscar métodos preventivos e propor intervenções para manter a qualidade de vida desses trabalhadores (Prado, Kurebayashi, Silva 2018). Porém, raramente, as propostas são realizadas de forma integrada e dificilmente explicitam claramente os aspectos multifatoriais relacionados ao estresse ocupacional, o que dificulta a visualização global do problema e a dinamização das intervenções.

As práticas integrativas e complementares (PICs) podem ser um recurso terapêutico interessante no combate dos sintomas do estresse. Estudos atribuem a eficácia das PICs à modulação nos eixos Hipófise Pituitária Adrenal e Imune Pineal e à influência sobre o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) pelo aumento de noradrenalina, sistemas envolvidos diretamente na resposta ao estresse (Kurebayashi et al, 2012; Adib-Hajbaghery; Abasi, Rajabi-Beheshtabad, 2014).

As vantagens das PICs são: baixo custo da maioria das intervenções, redução do consumo de medicamentos alopáticos e, no caso dos profissionais da enfermagem, tais práticas podem reduzir o absenteísmo, melhorar a qualidade na assistência e a qualidade de vida desses profissionais (Külkamp et al., 2007).

Dentre essas práticas, destaca–se a fitoterapia chinesa, que possui maior praticidade e comodidade por ser autoadministrada. Diversos estudos com o fitoterápico Gan Mai Da Zao (GMDZ) mostraram efeitos positivos para distúrbios psicológicos como o estresse crônico e a depressão, porém, ainda não existem pesquisas em populações fora do Oriente, devido à pouca disseminação dessa prática (Jun et al, 2014a; Lou et al., 2010). Apesar do benefício em humanos ser comprovado, as pesquisas que visam a esclarecer os mecanismos fisiológicos do Gan Mai Da Zao são escassas e apenas realizadas em modelos animais.

Tendo em vista que profissionais de enfermagem constituem uma população notoriamente suscetível ao estresse ocupacional, que dedica mais tempo para cuidar do outro do que de si mesmo e que a fitoterapia é uma intervenção contínua e autoadiministrada, este estudo buscará verificar se o GMDZ é eficaz no combate ao estresse dessa população, avaliando seus efeitos sobre os mecanismos

fisiológicos em humanos; contribuindo assim para o entendimento e a disseminação da fitoterapia chinesas no manejo do estresse ocupacional.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ESTRESE SEGUNDO VISÃO OCIDENTAL

O conceito de estresse abrange três conceitos distintos: a visão do estresse como resposta, como estímulo e como a interação do indivíduo com o meio ambiente (Coelho, 2016). Os conceitos que possuem relação com os objetivos desse estudo são a de estresse como resposta, pois serão avaliados tanto os sinais e sintomas relacionados ao estresse crônico como também os marcadores biológicos cortisol e 6-sulfatoximelatonina e a interação, pois envolve a relação dos profissionais da enfermagem com o ambiente hospitalar.

2.1.1 Estresse como resposta

Em 1915 Walter Cannon descreveu a resposta de "luta ou fuga" a partir da observação da mobilização energética em animais submetidos a situações de desafio como fome, frio e emocionais. Essa mobilização de energia aumentavam as respostas de escape, ataque ou defesa (Godoy et al, 2018). Inspirado por Claude Bernard e sua teoria de "milieu intérieur" ("meio interno") definiu a homeostase como a capacidade de manutenção do equilíbrio do meio interno (Sousa, Silva, Galvão-Coelho, 2015).

Contemporâneo de Cannon, Hans Selye foi o primeiro a empregar a palavra estresse, conceituando-o como (uma resposta neuroendócrina não específica do corpo". E na apresentação da teoria da Síndrome da Adaptação Geral (SAG) demonstrou por meio de experimentos em animais o papel do hipotálamo na estimulação da pituitária e consequente estímulo nas adrenais resultando na produção de glicocorticoides (Rochette e Vergely, 2017).

A Síndrome da Adaptação Geral foi proposta pela observação da resposta fisiológica a exposição prolongada à vários estressores culminando em um padrão consistente divididos em três fases denominadas de alarme, resistência e exaustão. A fase de alarme é caracterizada pela curta duração e envolve a resposta neural do Sistema Nervoso Simpático (SNS) que aumenta a secreção de adrenalina. Na resistência ocorrem o aumento nos níveis de cortisol em humanos aumentando a disponibilidade energética do organismo. E a exposição ao agente estressor de

forma crônica conduz o indivíduo a fase de exaustão que resulta em prejuízos e danos ao sistema imune, gastrointestinal e renal (Rom e Reznick, 2015).

Cabe "abrir um parêntese" na evolução histórica do estresse para descrever a fase de quase-exaustão proposta por Lipp (2000) como uma fase intermediária entre as fases de resistência e quase exaustão da SAG de Selye. Os sintomas seriam semelhantes à fase de exaustão, porém as manifestações das doenças não seriam tão graves a ponto de impedir o indivíduo de trabalhar e desenvolver suas atividades. A justificativa para inserção da fase intermediária se baseia na longa duração da fase de resistência, podendo gerar confusão entre as manifestações iniciais, ainda reversíveis quando o indivíduo atinge a resiliência, com os sintomas mais tardios, quando não ocorre a adaptação e se iniciam os primeiros sinais de enfermidade.

Na década de 60, Mason rompeu com a ideia de estímulo inespecífico de Selye demonstrando que em humanos os estímulos psicológicos, a novidade, imprevisibilidade e incerteza são fatores determinantes da intensidade da resposta do eixo hipófise-pituitária-adrenal (HPA) e ainda que o mesmo estímulo pode provocar respostas diferentes que dependem da percepção do indivíduo (Coelho, 2016).

A percepção e a tomada de decisão mediante o agente estressor, considerando-o agressivo ou não, dependem da ativação e interpretação de áreas cerebrais específicas. No caso de estressores psicológicos, no sistema límbico, a amígdala, que se relaciona com a sensação de medo e o hipocampo que possui a função de armazenar os conhecimentos prévios, são os principais responsáveis por definir se os estímulos são nocivos e disparar os mecanismos fisiológicos de resposta do organismo (Dedovic et al, 2009).

Baseando-se na perspectiva de como a variabilidade na avaliação do estímulo estressor, no seu caráter individual interferiam na via de resposta escolhida e nas emoções. Lazarus introduziu um modelo dicotômico para explicar a avaliação ou percepção de ameaça, baseados na experiência prévia do sujeito e o *coping* que pode ser compreendido como os mecanismos de enfrentamento ou a forma elegida para lidar com a situação (Rom e Reznick, 2015).

A estratégia *coping* é um fenômeno com características pessoais, a qual depende das experiências prévias e dos recursos e habilidades disponíveis, por isso não possui uma resposta comum. Lazarus e Folkman analisaram as estratégias de

coping e as classificaram em duas categorias, focada na emoção, na qual o indivíduo evita o confronto com a ameaça para se defender, e no problema, visando à identificação do problema a fim de buscar soluções. É um processo dinâmico e intencional, no qual o indivíduo tem possibilidades de mudanças que passam pela esfera física ou mental em resposta a identificação a um estressor (Folkman e Lazarus, 1980).

Latack (1986) corrobora a visão de Lazarus e Folkman na categorização do *coping* e reforça que a percepção cognitiva deve estar presente tanto na estratégia de confronto quanto na de esquiva.

Os modelos teóricos mais recentes sobre estresse propõem que a estabilidade do meio interno é baseada na constante mudança do organismo (Sterling, 2012; Power e Schulkin, 2012).

O conceito de alostase foi desenvolvido por Sterling e Eyer (1988) e McEwen e Stellar (1993) nessa concepção o organismo busca otimizar ao máximo a seleção de resposta, considerando o custo-benefício de suas ações. Por isso a resposta mais eficaz é a preditiva ou antecipatória que se baseia em experiências prévias e aprendizados adquiridos para antecipar variações ambientais esperadas, como por exemplo alterações circadianas de dia/noite ou as estações do ano. Para tal adaptação, é necessário um controle central (cerebral) que analisa e modula as variáveis reguláveis, adequando os parâmetros vitais às demandas ambientais Figura 1 (Ramsay e Woods, 2014).

Figura 1- Representação esquemática do Sistema de resposta ao estresse



Fonte: Adaptado de Godoy LD.A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. Front Behav Neurosci. 2018; 12:127.

Um exemplo de alostase seria o pico de cortisol que ocorre em até 60 minutos após o despertar (CAR, do inglês, *cortisol awakening response*), essa variação é considerada como saudável à medida que prepara o indivíduo para atividade diária subsequente (Yamaguti et al., 2015).

O cortisol é o glicocorticoide que mais impacta no organismo, pois é responsável por 95% de toda atividade no organismo. Sua função consiste em: (1) aumentar a disponibilidade energética pelo estímulo da gliconeogênese e mobilização dos ácidos graxos livres; (2) reduzir a demanda de glicose, permitindo maior disponibilidade de energia para o cérebro; (3) estimular o catabolismo de

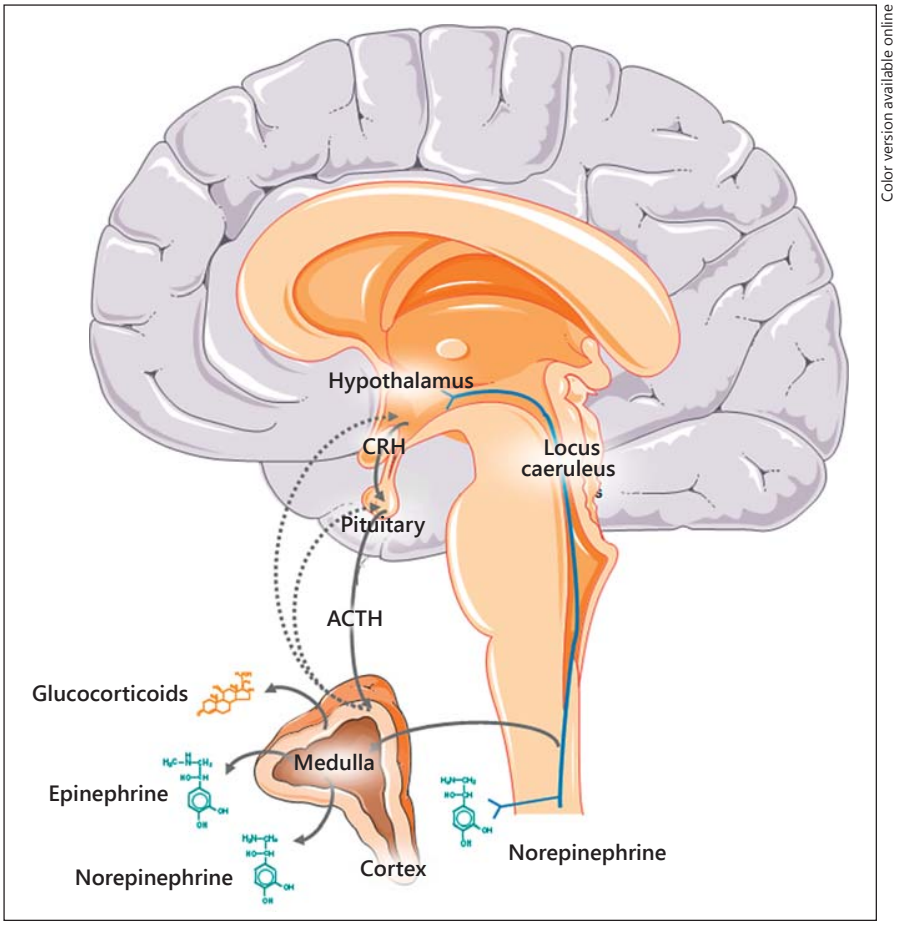
proteínas, liberando aminoácidos para a reparação na síntese de enzimas e produção energética; (4) atuar como anti-inflamatório e (5) potencializar a vasoconstrição promovida pela adrenalina (Juster, Bizik, Picard, 2011).

Como exposto o estresse é fundamental para a adaptação e crescimento, epode ser visto como um desafio que produz efeitos benéficos quando superado; proporciona mais motivação e disposição para enfrentar situações novas; situações essas características do estresse agudo. Porém quando os mecanismos de enfrentamento não são suficientes e o indivíduo passa a interpretar o estímulo como uma ameaça que persiste por período prolongado (estrese crônico) pode ocorrer uma má adaptação do organismo e levá-lo ao adoecimento (Dhablar, 2018).

2.1.1 Estresse agudo

A resposta do estresse é complexa e envolve um sistema próprio denominado na comunidade científica de sistema de estresse. É composto pelo *locus coeruleus* (LC). Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o eixo HPA que interagem entre si e com outros subsistemas como o mesocortical, mesolímbico dopaminérgico que são relacionados à recompensa, motivação e o núcleo central da amígdala que produz medo ou raiva e os núcleos do hipotálamo, fundamental no controle do sistema de estresse Figura 2 (Nicolaides et al, 2015).

Figura 2- Representação dos componentes do Sistema de Estresse



Fonte: Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. Neuroimmunomodulation. 2015.

Mediante a percepção de estímulo agressor, ocorre a ativação do *locus coerulelus* que estimula o SNS resultando na secreção de adrenalina pelas adrenais e

noradrenalina pelo SNS. A presença das catecolaminas resulta em aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição periférica, aumento de disponibilidade de oxigênio, glicemia e aumento da atenção característicos da reação de "luta ou fuga" descrito por Cannon (Godoy et al, 2018).

Em situações de estresse psicológico, o sistema límbico estimula o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN, do inglês, *paraventricular nucleus*), que por sua vez, estimula o sistema nervoso simpático e a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina. A presença desses hormônios na hipófise anterior estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que atua na glândula adrenal, promovendo aumento dos glicocorticoides secretados, no caso dos humanos, o cortisol (McCarty, 2016).

Os receptores responsáveis pelo mecanismo de ação do cortisol são os de tipo mineralocorticoides (MR) e glicocorticoides (GR). Em níveis basais, a afinidade do cortisol ao MR é dez vezes maior do que ao GR, que só é ativado em situações de elevadas concentrações, como as do estresse. Essa sinalização parece ser a responsável pela duração e controle da resposta pelo eixo HPA. A interação entre cortisol e GR sinaliza o momento de interrupção na secreção de ACTH, cessando assim o estímulo de liberação de cortisol pelas adrenais (Agorastos et al, 2020).

2.1.2 Estresse Crônico

A estimulação contínua do sistema de resposta do estresse devido ao estresse prolongado ou recorrente promove alterações na função basal do eixo HPA e na responsividade ao estresse que envolve diversos mecanismos regulatórios. O impacto do estresse crônico depende da severidade do estressor, do tipo e da capacidade do organismo de prever ou lidar com o desafio (Herman et al, 2016).

O estresse crônico é visto como um processo acumulativo; o estímulo constante do eixo HPA mantem os altos níveis de glicocorticoides e a alta concentração do cortisol no sistema nervoso central (SNC) gera danos cerebrais, especialmente no hipocampo, causando problemas de memória e a desregulação na via de cortisol. Mediante a lesão dessa estrutura, ocorre o estímulo e, portanto, a permanência de cortisol circulante, promovendo mais lesão e gerando um ciclo vicioso de degeneração e liberação de cortisol. Os receptores do tipo GR participam desse desequilíbrio, uma vez que é devido ao aumento da afinidade e ligação do cortisol a esse receptor que iniciam as cascatas que geram lesões cerebrais (Sorrells et al, 2009).

Outro mecanismo para justificar o aumento do cortisol pode ser o aumento das adrenais, observado com frequência, como consequência da exposição contínua ao ACTH e possivelmente aumenta a atividade do sistema simpático. Ainda, as adrenais ficam mais sensibilizadas mediante a presença do ACTH amplificando a resposta ao estresse e liberando mais glicocorticoides (Herman, 2016).

A desregulação crônica dos mecanismos de resposta ao estresse pode ser caracterizada por quatro perfis de resposta segundo a teoria da alostase: ativação repetitiva, não habituação a um mesmo estímulo, resposta prolongada e/ ou inadequada, neste último caso hipo ou hiperresponsivas, conforme ilustra a Figura 3 (Coelho, 2016).

Figura 3- Perfis da resposta alostática

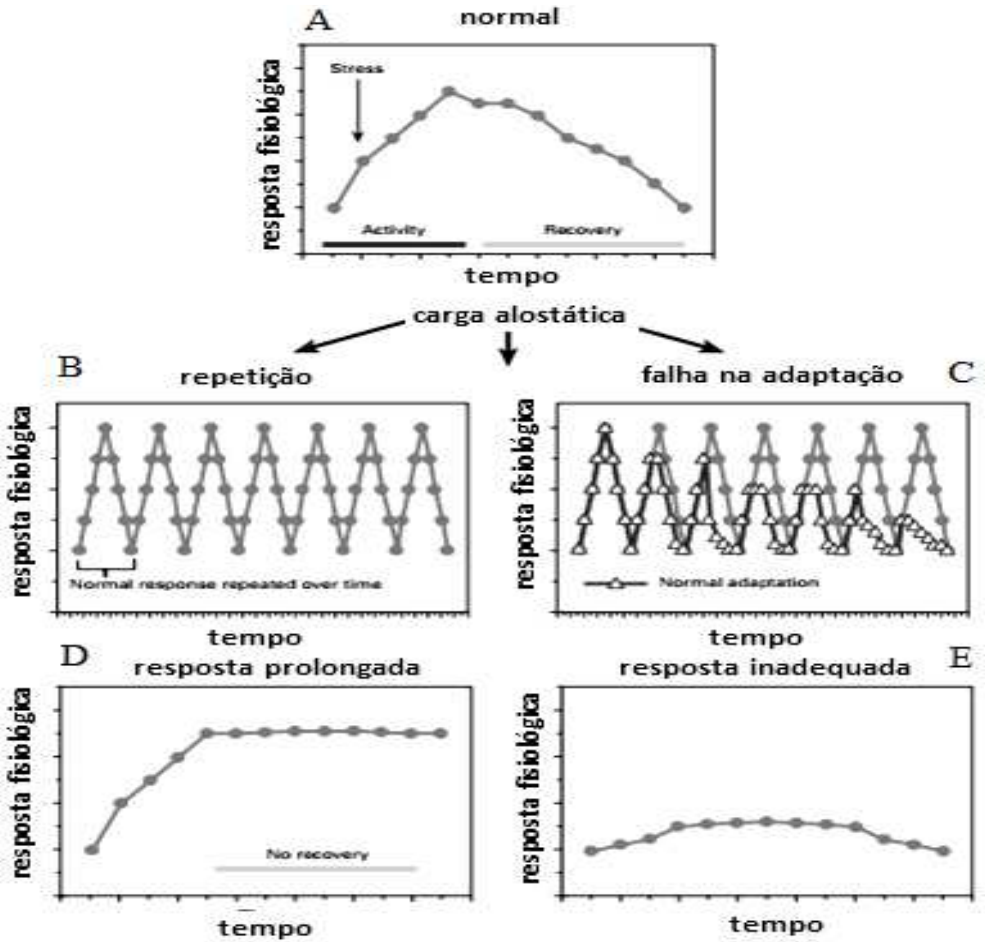


Figura 3: (A) Resposta Normal; (B) Estresse Repetidos; (C) Não Adaptação à um mesmo estímulo; (D) Resposta Prolongada e (E) Resposta Inadequada.
Fonte: McEwen BS. Proctetive and damaging effects of stress mediators. N Eng J Med. 1998; 338(3):171-179. Adaptado por: Mendonça ARB. Padrão diurno de secreção de cortisol e manifestações psicológicas de estresse em profissionais de enfermagem. (Dissertação). São Paulo. Escola de enfermagem; 2014.

2.1.3 Interações entre os Sistemas de Estresse e Circadianos

Diversos processos fisiológicos são regulados por um relógio interno, ajustado 24 horas por dia, comandados pelo Sistema Circadiano (SC). Tais processos influenciam desde a expressão de genes até no nosso comportamento e são interconectados bidireccionalmente com o sistema de estresse. As oscilações circadianas moleculares são geradas de forma independente em cada célula do organismo, influenciando processos biológicos moleculares ao longo do dia; sendo a organização e coordenação dessas oscilações fundamentais para a manutenção da homeostase (Agorastos et al, 2020).

O sistema Circadiano em humanos é organizado de forma hierárquica, com um oscilador central sensível a luz, denominado Núcleo Supraquiasmático (NSQ) localizado no Sistema Nervoso Central (SNC) e vários osciladores periféricos subordinados. O SC é regulado de forma endócrina, autonômica e transcricional via feedback positivo e negativo (Schibler et al, 2015).

O NSQ recebe e integra as informações periféricas com as pistas ambientais para manter o ritmo circadiano. Possui diversas projeções para diferentes regiões cerebrais e influencia os centros hipotalâmicos, relacionados à atividade e regulação do sono; os neurônios pré-autonômicos do hipotálamo que interferem nos sistemas vagal e autonômico simpático no tronco cerebral e medula espinhal e ainda nos centros hipotalâmicos neuroendócrinos, responsáveis pela secreção do CRH via PVN que como descrito anteriormente estão envolvidos na resposta ao estresse (Agorastos et al, 2020) e esquematizado na Figura 4.

O principal efetor do Sistema Circadiano é a melatonina (MEL) produzida pela pineal, pois modula tanto o oscilador central quanto os periféricos. A MEL é uma indolamina conhecida como o hormônio da escuridão. Sua biossíntese é ativada na ausência de luz captadas pelo núcleo supraquiasmático (NSQ), por isso a MEL é considerada um marcador de escuro ambiental. Possui propriedades antioxidantes, neuroprotetoras (Franco e Markus, 2014), antitumorais (Mediavilla et al, 2010) e imunorreguladoras (Mauriz et al, 2013).

Os níveis de melatonina e glicocorticoides têm sido vistos pela comunidade científica como parâmetros confiáveis para avaliar não só a atividade do SC como também tem sido identificados como biomarcadores em potencial na avaliação do estresse em humanos (Buckley e Schatzberg, 2010).

Figura 4- Representação esquemática da integração do Sistema de Resposta ao estresse e o Sistema Circadiano

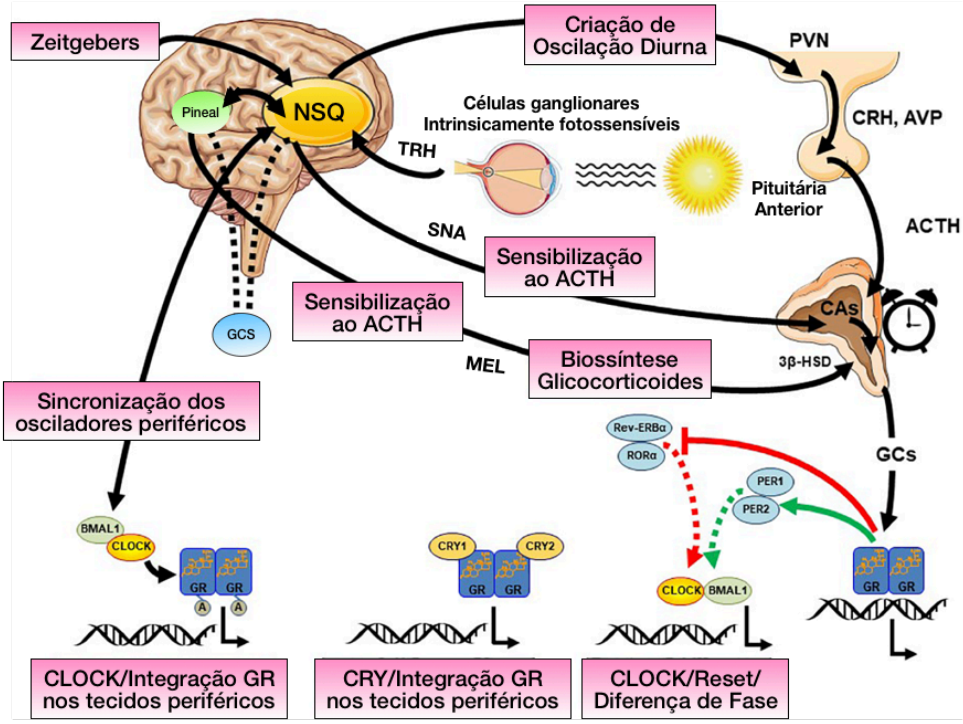


Figura 4: Núcleo Supraquiasmático (NSQ), Gânglio Cervical Superior (GCS), Trato retino hipotalâmico (TRH), Sistema Nervoso Autônomo (SNA), Núcleo Paraventricular do hipotálamo (PNV), Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), Arginina vasopressina (AVP), Hormônio adrenocorticotrofico (ACTH), Catecolaminas (CAs), Glicocoricoides (GCs), Melatonina (MEL), Receptor de Glicocorticoide (GR), Criptocromos (CRY).
Fonte: Adaptado de Agorastos et al. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. Front Psychiatry. 2020.

Estudos indicam que a alteração no ritmo circadiano, síntese e/ou expressão dos receptores de melatonina influencia no desenvolvimento das enfermidades características do estresse crônico como a obesidade (Cipolla-Neto et al, 2014), diabetes tipo 2 (Kato et al, 2015), ansiedade (Liu et al, 2017) e depressão (Wu et al, 2013). E ainda que na presença de corticosterona ocorre aumento na produção de melatonina (MEL) noturna em animais submetidos à estresse por imobilização, sugerindo assim um efeito modulatório da pineal (Couto-Moraes,Palermo-Neto, Markus, 2009).

2.2 ESTRESSE SEGUNDO VISÃO DA MEDICINA ORIENTAL:

O estresse é percebido e desencadeia sintomas diferentes de acordo com a experiência prévia do sujeito, sendo assim, não existe somente um diagnóstico padronizado de Medicina Tradicional Chinesa (MTC) para o estresse. É considerado como um distúrbio energético causado por alterações no estado psicoemocional. Os episódios estressantes modificam a circulação de energia nos canais dos meridianos, nos órgãos e vísceras, gerando padrões de desequilíbrio (Doria, Lipp, Silva, 2012).

Kurebayashi (2013) classificou o estresse de acordo com as teorias dos cinco elementos, dos oito princípios, dos conceitos de *Yin*/*Yang*, do Calor/Frio, do superficial (externo)/profundo (interno) e da plenitude/vazio. E, ainda, relacionou a Lista de Sintomas de Stress (LSS) de Vasconcellos e Síndrome de adaptação geral de Seyle com os desequilíbrios característicos de cada meridiano traçando um diagnóstico de MTC, utilizando os sintomas levantados pela LSS com a avaliação de pulso e língua para confirmação de diagnóstico.

Na fase de alarme observa-se um predomínio do padrão de excesso, principalmente da interrupção do fluxo de *Qi*[a], denominado de estagnação. Esse padrão relaciona-se ao meridiano do Fígado (*Gan*), responsável pela circulação do *Qi* e tendões, por isso os sintomas como irritabilidade, tensão muscular, disfunções articulares e aumento na pró-atividade são manifestos (Maciocia, 2007).

Os meridianos do Coração (*Xin*) e do Pulmão (*Fei*) auxiliam na condução de energia na região do tórax superior e que as sensações de depressão mental e tristeza estão relacionadas às funções do *Xin* e *Fei,* respectivamente.

Os meridianos do Baço Pâncreas (*Pi*) e Coração (*Xin*) participam da formação do Sangue (*Xue*[b]): o *Xin* gera energia para o *Pi* produzir e transformar o *Xue* a partir do *Qi* obtido dos alimentos. O sangue (*Xue*) é essencial para manter a mente (***Shen***[c]) saudável; o estado do ***Shen*** define a personalidade, as habilidades

---

[a]O Qi é considerado pela Medicina Oriental como a energia cósmica que conecta as formas de vida, a Terra e o universo. Nesse contexto a saúde do ser humano provém do equilíbrio energético e da sua relação com o meio externo (Kurebayshi, 2013).

[b] O Sangue (Xue) engloba os componentes do sangue, como hemácias e células de defesa além de substâncias circulantes como hormônios e neurotransmissores.

[c] O Shen é a consciência, possibilita a percepção, o aprendizado, a coerência do pensamento e a articulação da fala. (Maciocia, 2007).

cognitivas e o estado psicoemocional (Kurebayashi, 2013). As situações de estresse podem levar a deficiência energética de *Qi* e *Xue* desses meridianos gerando alterações de memória, insônia e alteração de apetite.

O contato constante e a incapacidade de lidar com o agente estressor conduzem o indivíduo para a fase de resistência ou adaptação (Quadro 2). Nesta fase os padrões de excesso e deficiência são agravados: no excesso ocorre a evolução de estagnação de *Qi* para diagnósticos caracterizados pela presença de calor (fogo de fígado e coração e de mucosidade fogo de estômago (*Wei*) e coração (*Xin*). As possibilidades diagnósticas de deficiência aumentam pelo desequilíbrio prolongado de energia, podendo se apresentar como: deficiência de *Qi* ou de *Yin*[d] dos meridianos do Fígado (*Gan*), Coração (*Xin*) e Rins (*Shen*[e]).

A evolução do quadro, excesso/deficiência é dependente da constituição *Yin* ou *Yang* do indivíduo que está sendo submetido ao estresse. Pessoas *Yang* tenderão ao aquecimento dos meridianos, isto é, aos padrões relacionados ao excesso de energia; enquanto que nos indivíduos *Yin* manifestarão sintomas de deficiência (Maciocia, 2007).

Nos indivíduos *Yang,* a presença de calor é consequência da estagnação do *Qi* do fígado (*Gan*) por longos períodos, causando desgaste da energia *Yin* do próprio fígado (*Gan*) e do rim (*Shen*); a fragilidade do *Yin* pode impedir o controle da energia *Yang* do fígado (*Gan*) e se manifestará sob a forma de calor: hiperemia da conjuntiva, constipação com fezes ressecadas, urina escura, cefaleia dentre outros. A desarmonia da energia *Yang* do Fígado (*Gan*) consome ainda mais a energia *Yin* do fígado (*Ga*n), exacerbando o calor que extrapola para outros sistemas, desgastando a energia *Yin* do Coração (*Xi*n) e Rins (*She*n). A perda de *Yin* aquece o coração (*Xin*) levando à agitação do fogo do coração (*Xin*) com sintomas como: palpitação, agitação, rubor facial ou pode obscurecer a mente, gerando aumento da confusão mental e insônia, sintomas presentes na Mucosidade fogo no Estômago (*Wei*) e Coração (*Xin*) (Kurebayashi, 2013).

---

[d] Conceito filosófico chinês que remete a dois pólos opostos interdependentes e complementares (*Yin/Yang*), considerados como aspectos do *Qi*, estão em movimento constante e harmônico de crescimento/decrescimeto. O *Yang* possui como característica a leveza, sutiliza e rapidez e o *Yin* a densidão, ao pesado e lento (Maciocia,2007).

e Apesar de mesma grafia e pronuncia em português, o termo (Shen) do meridiano dos Rins não é o mesmo utilizado para se referir ao estado da mente (**Shen**). Para evitar futuras confusões ao longo do texto, somente será utilizado o termo **Shen (em negrito)** para se referir ao esteado da mente.

.

Os que possuem características *Yin* demonstrarão sintomas que remetem à falta de energia, como: fadiga extrema, dispneia moderada, depressão, memória fraca dentre outros.

Na fase de Exaustão, a resposta adaptativa é ineficaz, ocorre um déficit nas reservas energéticas do organismo incapacitando a homeostase do indivíduo estressado (Selye,1959). Para a MTC os padrões (Quadro 3) se tornam mais complexos pelo desgaste das substâncias consideradas vitais (*Qi*, *Xue*, *Yin* e *Yang*) somados ao excesso relativo observados na fase de resistência (Kurebayshi, 2013).

A característica predominante dos padrões de excesso é a Estase de Sangue, o sangue (*Xue*) possui grande influência sobre o estado da mente (**Shen**) e das funções do Coração (*Xin*). Por isso nesta fase é possível observar tanto sintomas que afetam o psicológico: irritação, inveja obsessiva, depressão severa, quanto manifestações físicas: palpitação, dor pré-cordial e resfriamento de membros.

Nos padrões de deficiência, os diagnósticos da fase de alarme e resistência podem persistir e surgem novas possibilidades de disfunções envolvendo especialmente o meridiano dos Rins (*Shen*), que para MTC possui funções importantíssimas para a manutenção da vida e dos processos da fisiologia energética do indivíduo. O *Shen* é responsável por armazenar a energia vital ou essencial; essa energia é herdada dos pais no ato da concepção e dela depende a duração e qualidade da vida, quando há seu desgaste surgem os sintomas típicos do envelhecimento como: embranquecimento dos cabelos, diminuição da libido e função sexual, fragilidade óssea e zumbido (Maciocia, 2007).

Na fisiologia energética da MTC, o esgotamento do indivíduo estressado dificulta a nutrição das substâncias vitais e para se manter em atividade, consome parte da sua energia essencial, levando à debilidade ao meridiano dos Rins (*Shen*), assim como dos demais meridianos.

Outra característica da fase de exaustão são os padrões de excesso e deficiência presentes no mesmo meridiano e acometendo elementos diferentes. Na teoria dos cinco elementos[f], a madeira (Fígado/Vesícula Biliar) controla a terra (Baço Pâncreas/Estômago). Mas quando esse controle se torna excessivo, ocorre a

[f] Teoria chinesa que classifica os fenômenos do universo em cinco elementos: madeira, fogo terra, metal e água. Os elementos se relacionam por duas leis: da geração, na qual um elemento é progenitor do outro e a lei da dominância na qual um elemento exerce controle sobre o outro (Maciocia,2007).

superdominância levando a sintomas que denotam o aquecimento do sistema: tontura, náuseas/vômitos e sua deficiência: diarreia, sono não reparador e cansaço,

Devido à natureza empírica e diferença de terminologia adotada pela MTC, instigou-se a criação de equipamentos capazes de mensurar os meridianos e seus desequilíbrios. Nos anos 50 Nakatani desenvolveu um instrumento, Ryodoraku, que mede a eletrocondutividade da pele (bioimpedância). O Ryodoraku é capaz de refletir as condições dos meridianos e órgãos pela análise e comparação da variação microelétrica. Valores acima de 90μA indicam padrões de excesso e os abaixo de 50μA de deficiência energética (Lin et al, 2012).

2.3 FITOTERAPIA CHINESA:

O uso de plantas medicinais é parte da tradição e cultura da humanidade, e desde a antiguidade o homem busca na natureza recursos para tratar doenças e manter a saúde (Alvim et al., 2006).

Segundo a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) essa prática pode ser denominada como fitoterapia, isto é, a extração de matérias primas ativas de origem exclusivamente vegetal com fins terapêuticos (Brasil, 2013).

No Brasil, a fitoterapia faz parte das práticas integrativas e complementares, tendo sido implementada no Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 2006 pela Portaria nº 971 do Ministério da Saúde (Brasil, 2006). Tal medida foi incentivada pelo plano estratégico para 2002-2005, da Organização Mundial da Saúde (OMS), que recomendava a inserção da Medicina Tradicional, definida nesse documento como práticas e conhecimentos diversos que compõem medicinas baseadas em plantas, animais e/ou minerais para manter o bem-estar, além de tratar, diagnosticar e prevenir as doenças (OMS, 2002).

A comercialização de fitoterápicos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) é regulamentada pela resolução RDC Nº 21 de 25 de abril de 2014, que considera como produto da MTC as formulações obtidas de matérias primas de origem vegetal, mineral e cogumelos, proibindo as de origem animal. Nesta resolução, os produtos da MTC ficam isentos de registro sanitário e a fabricação deve ser industrializada para evitar contaminações e assegurar a qualidade (Brasil, 2014).

A Ásia é o continente que mais prescreve a fitoterapia, porém diferentemente do Brasil, os produtos de origem animal e mineral também fazem parte dos compostos receitados. Na China, o primeiro livro encontrado sobre o assunto descreve 280 plantas e animais e estima-se que seus registros datam do período de 1.100 a 168 a.C. Porém, sabe-se que a fitoterapia chinesa é bem mais antiga, com sua origem por volta de 4.000 a.C. (Lo, 2008; Yao et al., 2013).

A fitoterapia chinesa é fundamentada em quatro princípios: natureza, sabor, relação com meridianos e movimento da erva. Quanto à sua natureza pode ser: quente, morna, fresca, fria ou neutra; o sabor é classificado em: azedo, amargo, doce, salgado e picante, o movimento ou direção pode ser: ascendente,

descendente, dispersiva e submersa e, por fim, as ervas são escolhidas de acordo com os meridianos da acupuntura sobre os quais atuariam (Li et al., 2010).

As enfermidades, na visão da MTC, são uma consequência da desarmonia de vários componentes energéticos e para restabelecer esse equilíbrio, mais de uma erva se faz necessária. Fórmulas com a combinação de diversas substâncias em sinergia foram desenvolvidas seguindo rigorosas normas para a sua preparação. As fórmulas magistrais contêm em média quatro plantas: imperatriz, ministra, assistente e mensageira que possuem funções específicas. A imperatriz combate a disfunção e possui o principal efeito terapêutico, a ministra potencializa o efeito da imperatriz, a assistente auxilia a imperatriz e ajuda a combater os efeitos tóxicos e adversos das anteriores, e a mensageira é considerada a guia de todas as ervas conduzindo o tratamento e harmonizando os componentes (Sucher, 2013).

Por mais antiga que seja essa prática e pareça antiquada, correntes de pensamento recentes apoiam a combinação de compostos e drogas para o tratamento de doenças complexas como as que afligem o sistema responsável pela saúde cognitiva e comportamental. A teoria das drogas que afetam múltiplos alvos defende que as combinações e sinergias, por acionar diversos mecanismos, seja aumentando a expressão de genes, diminuindo a quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS) ou modulando eixos importantes, seriam mais eficazes que as drogas que visam um alvo específico, especialmente nos distúrbios com fisiopatologia indefinida (Bawa et al., 2016).

O fitoterápico chinês *Gan Mai Da Zao Tang* (GMDZ) é composto por três ervas: *Gan Cao*, alcaçuz (*Glycyrrhizae uralensis*)*, Fu Xiao Mai*, trigo (*Semen Tritici aestivi levis*) e *Da Zao*, jujuba (*Fructus Ziziphi jujubae*) (Sucher, 2013). Foi descrito inicialmente no livro médico *Jin Gui Yao Lue* (sinopse da Câmara de ouro), escrita por Zhang Zong Jing entre 152 – 219 a.C. (Jun et al.,2014b).

A fórmula do GMDZ é manipulada por várias companhias farmacêuticas ao redor do mundo, e está regularizada como medicamento na China, Japão, Coreia e Taiwan. Nos Estados Unidos é considerada como suplemento alimentar. É comercializada na forma de cápsulas, pílulas, extratos, tinturas ou pó e a dose recomendada para adultos varia de 2 a 3,25g/dia. A composição clássica de GMDZ/100 g é de 16,1g de *Radix Glycyrrhiza uralensis*, 64,5g de *Semen Tritici aestivi levis* e19,4g de *Fructus Zizyph jujubae* (Jun et al.,2014b).

Das 13 pesquisas analisadas em uma revisão bibliográfica sobre os efeitos do Gan Mai Da Zao, nove levantaram os possíveis efeitos adversos e em apenas cinco estudos os voluntários relataram efeitos adversos. Os efeitos adversos foram: boca seca (7 casos), melancolia (4 casos), irritabilidade (1caso), insônia (9 casos), constipação (2 casos), distensão abdominal (1 caso), ansiedade (2 casos), regurgitação ácida (1caso), diarreia (1caso), náusea (4 casos), fraqueza (1 caso) e sudorese (5 casos). O número dos eventos adversos foi substancialmente menor (32 casos) com o uso do GMDZ quando comparados com os antidepressivos mais utilizados (227 casos). A amostra total desses cinco estudos foi de 366 voluntários, reforçando mais uma vez a baixa incidência de efeitos adversos (Jun et al., 2014).

O GMDZ é amplamente utilizado na Ásia para o combate à depressão, com resultados semelhantes aos da fluoxetina em animais, produzindo efeitos benéficos no comportamento e aumentando os níveis de monoaminas (norepinefrina e serotonina) em um modelo de depressão. Ainda conseguiu melhorar os efeitos deletérios do estresse crônico induzido em ratos por meio de substâncias antagonistas dos receptores N-methyl-D-aspartate (NMDA) no córtex frontal e hipocampo, reduzindo a quantidade de glutamato nessas regiões (Jun et al.,2014a). Drogas antagonistas dos receptores de NMDA são consideradas o futuro dos ansiolíticos e antidepressivos. Estudos indicam que a rápida retirada de glutamato do hipocampo e do sistema límbico revertem rapidamente os sintomas provocados por essas disfunções (Valli e Sobrinho, 2014).

Há uma discrepância na literatura, quanto à indicação da fórmula *Gan Ma Da Zao*. Foram encontradas indicações para Deficiência de *Qi* e *Xue* de Baço-Pâncreas e Coração (Maciocia, 2009) e para Deficiência de *Yin* de Coração (Miralles García e Campos Vilardebó, 2012). A primeira síndrome que envolve o *Qi* e o sangue manifesta-se com pulso filiforme, lento e a língua pálida com saburra branca, já a deficiência de *Yin* do coração, evidencia-se pela presença de calor causada pela Síndrome de agitação do *Zang* (*Zang Cao*[g]), relacionada ao excesso de preocupação e ansiedade que deprime o *Yin* do Coração, alterando o fluxo de *Qi* do Fígado, afetando também o *Qi* do Baço Pâncreas. Nestas circunstâncias, a mente

[g] *Zang Cao* pode ser traduzido como agitação do órgão. Segundo a teoria do *Zang* (órgão) *Fu* (víscera) que descreve as funções energéticas dos meridianos, o coração é classificado como um órgão (*Zang*).

(***Shen***) fica sem moradia, afetando o *Qi, Xue* e *Yin* do Fígado em pacientes com frustração crônica. Na primeira etapa, o paciente padece de alterações mentais, ansiedade, impulsividade e sono irregular, sente-se deprimido, desorientado e chora com frequência.

Embora tenha indicações divergentes, as manifestações presentes nesses diagnósticos consagram os sinais e sintomas mais prevalentes no estresse ocupacional como: alterações de sono, apetite, memória, propensão a sustos, depressão, inquietude mental, palpitações, dentre outros.

Em estudo prévio sobre a utilização do *Gan Mai Da Zao* para redução de estresse, encontrou-se que a fórmula conseguiu melhorar sintomas de diagnósticos tanto de Deficiência de *Qi*, *Xue* de Coração e Baço, quanto Deficiência de *Yin* e *Qi* geral, associados a Estagnação de *Qi* de Fígado (Kurebayashi et al., 2016). Neste estudo o GMDZ conseguiu reduzir os níveis de estresse quando comparados aos grupos controle e placebo.

Os efeitos benéficos do GMDZ podem ter relação com as propriedades anti-estresse dos seus componentes. A microbiota intestinal possui um papel essencial no funcionamento da fitoterapia. Bactérias presentes no intestino transformam o alcaçuz (*Gycyrrhiza*) ou *Gan Cao* (*Glycyrrhiza uralensis*) em seu principal biocomponente, o ácido glicirrizico (Kim et al, 2008; Li et al., 2015). Esse componente é capaz de modular izoenzimas que metabolizam o cortisol, reduzindo assim a quantidade circulante (Diederich et al., 2000).

O fruto da jujuba (*Ziziphus jujubae*) é constantemente utilizado na China para tratamento de insônia e ansiedade. Seu principal biocomponente é jujubogenina, sendo a Jujuboside A (JuA) seu maior componente. Estudos indicam que a JuA possui ação direta no sistema glutaminérgico, sendo o responsável pela modulação dos receptores NMDA (Zang et al., 2003).

O *Triticum aestivum* L. (trigo) é rico em bioflavonoides (quercetina, luteolina e apigenina) com propriedades antioxidantes e antinflamatórias atuando no combate de radicais livres na inibição de peroxidação lipídica e do bloqueio de óxido nítrico (NO) pela mediação da expressão da Ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e monócitos de aderência. Estudo com alterações comportamentais induzidas em ratos, por meio do teste de nado forçado, mostrou que a presença desses biocomponentes pode ter contribuído na redução de fadiga induzida. A regulação do eixo HPA, pela

modulação das vias de neurotransmissão serotoninérgicas e do óxido nítrico, pode ter promovido os efeitos neuroprotetores (Mukundam, Phulen, Swarnamoni, 2014).

Como visto, o Gan Mai Da Zao possui indicativos que fornecem suporte ao seu uso tanto pela medicina oriental quanto ocidental e apesar de terem sido relatados efeitos adversos, são menos prevalentes que os medicamentos alopáticos e não representam um risco à a vida.

2.3.1 Placebo:

A palavra placebo foi inserida no contexto médico por Willian Cullen em 1772, porém na sua descrição, Cullen administrava medicamentos em pequenas doses, subterapêuticas para promover conforto de pacientes com doenças incuráveis com a intenção de manejar os sintomas de forma análoga ao utilizado no cuidado paliativo nos dias de hoje (Finniss, 2018).

Atualmente o placebo é visto como padrão ouro nos ensaios clínicos, composto por substâncias inertes, sem propriedades terapêuticas com o objetivo de minimizar os efeitos da interação entre pesquisador e sujeito e dos benefícios psicológicos promovidos pela intenção de tratamento, denominado de efeito placebo (Gaab et al, 2019).

O efeito placebo tem sido observado clinicamente e descrito em diversas áreas como dor, ansiedade e depressão (Meyer et al., 2015) e algumas hipóteses como as do modelo de condicionamento operante que sugere que a resposta ao tratamento com placebo está condicionada a um tipo de reajuste cognitivo e comportamental frente a um estímulo neutro e cita o exemplo dos pacientes que tomam comprimidos para cefaleia associam a forma, coloração e tamanho do comprimido à diminuição da dor e mediante a apresentação de um comprimido com características semelhantes, como do placebo, ocorre a associação com o medicamento real e a promoção do bem-estar. Outro modelo que justifica o efeito placebo seria por antecipação do benefício no qual primeiramente o foco da atenção do organismo estaria voltado de forma inconsciente para preservação da vida e num segundo momento o comportamento seria guiado para uma resposta motora adequada. No caso da dor, antes da administração do placebo a prioridade cognitiva

é voltada para a sensação dolorosa e após o estímulo do placebo ocorria uma mobilização e esforço para promover a analgesia (Gourion e Mouchabac, 2016).

Em estudo para avaliar o efeito placebo no estresse percebido, ansiedade e depressão, os benefícios promovidos foram atribuídos à maior percepção de suporte social e a autoadministração do placebo denominado no estudo de "ocitocina" possa ter gerado uma experiência subjetiva de estar socialmente engajado promovendo a redução da percepção do estresse e da ansiedade em relação ao controle (Darragh et al, 2016).

Diante do exposto, este estudo tem por hipótese: "o Gan Mai Da Zao é capaz de melhorar os níveis de estresse crônico, ansiedade, depressão e qualidade de sono de profissionais de enfermagem oncológica".

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

- Avaliar a efetividade da fitoterapia chinesa sobre o estresse crônico, ansiedade, depressão e o sono em profissionais da enfermagem oncológica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar a equipe de enfermagem em relação aos dados sociodemográficos, a fase, níveis de estresse, estresse no trabalho, estratégias de coping, qualidade do sono, ansiedade e depressão.
- Correlacionar níveis de estresse, estresse no trabalho, qualidade do sono, ansiedade e depressão.
- Correlacionar os níveis do cortisol com os questionários de estresse.
- Correlacionar a qualidade do sono com níveis de 6SMEL e níveis do cortisol.
- Comparar o grupo da fitoterapia com o placebo quanto aos resultados sobre os níveis de estresse, estresse no trabalho e níveis de cortisol
- Verificar o efeito da fitoterapia sobre a ansiedade e depressão antes e após a intervenção e comparar com o grupo Placebo.
- Comparar o grupo da fitoterapia com o placebo quanto aos resultados sobre a ansiedade e depressão
- Comparar o grupo da fitoterapia com o placebo quanto aos resultados sobre a qualidade do sono e níveis de 6SMEL
- Comparar o grupo da fitoterapia com o placebo quanto aos resultados sobre a energia dos meridianos

4 MÉTODO E CASUÍSTICA

4.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de um Ensaio Clínico Controlado Randomizado duplo-cego, com dois grupos: Grupo de fitoterapia chinesa (Gan Mai Da Zao- G1) e Grupo placebo (G2). Este estudo compõe o projeto denominado "Manejo de sintomas de estresse em profissionais de enfermagem pelo uso de práticas integrativas e complementares em saúde: Ensaio clínico randomizado", financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, protocolo de número 2017/19645-2. Houve também apoio financeiro da CAPES, por meio de auxílio PROEX 2018.01 e bolsa de estudos PROEX no período de dezembro de 2017 a abril de 2019. A coleta de dados ocorreu de Novembro de 2017 a Agosto de 2019.

4.2 LOCAL DE PESQUISA

A pesquisa foi realizada em um hospital especializado em oncologia no município de São Paulo: ICESP.

O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (ICESP) é uma Organização Social de Saúde especializada no tratamento de câncer localizado no município de São Paulo. O hospital possui 499 leitos, sendo 85 de UTI, distribuídos entre 23 pavimentos, dentre os 29 do prédio. Por mês, são realizadas mais de 25 mil consultas médicas, 250 mil exames, sete mil sessões de radioterapia e 4,5 mil sessões de quimioterapia, além de 600 cirurgias oncológicas. No total, são mais de 50 mil atendimentos mensais.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por profissionais de enfermagem (enfermeiros e técnicos) do sexo feminino e que trabalhem no turno da manhã, tarde ou diurno (12h).

4.3.1 Amostra

Cálculo amostral estabeleceu 100 profissionais para um poder de 80% e um nível de confiança de 95%. As voluntárias foram questionadas quanto a participação de estudo e à medida que preenchiam os critérios de inclusão, foram randomizadas por meio do programa *Research Randomizer Quick Tutorial*, disponível na Internet

no site http://www.randomizer.org/form.htm, utilizando uma sequência de números aleatórios de 1 a 100 divididos em 2 colunas, o grupo 1 foi composto pela sequência da coluna 1 e do grupo 2 da coluna 2 .

Critérios de Inclusão: mulheres do turno da manhã, com idade entre 20 a 50 anos, classificadas pela Lista de Sintomas de Stress de Vasconcellos (LSS) com estresse médio ou alto de 37 a 119 pontos, e durmam totalmente no escuro. Fizeram parte da pesquisa aqueles que voluntariamente quiserem participar, assinaram o TCLE e tiveram disponibilidade para a coleta de dados.

Critérios de Exclusão: foram excluídos aqueles que apresentarem intolerância ao glúten, pois um dos componentes do fitoterápico GMDZ é o trigo. Além de gestantes; fumantes; pessoas em uso de glicocorticoides nos últimos três meses; ou medicamentos que influenciam no eixo HPA como betabloqueadores, antidepressivos, ansiolíticos e medicamentos psicoativos; funcionários com menos de um ano de trabalho na instituição, com férias marcadas no período da pesquisa; que saíram de licença médica; aqueles que fizeram uso de outras terapêuticas (acupuntura, fitoterapia, reiki, terapia floral, entre outros). Foram mantidos no estudo aqueles que já estavam fazendo uso contínuo de outros medicamentos alopáticos ou que já realizavam terapia psicológica.

4.4 CONTROLE

Optou-se por adicionar um grupo com 10 participantes, incluídos por conveniência, considerados não estressados pelo LSS (escore 12 ≥ e ≤ 28 pontos) para estabelecer um padrão de referência dos níveis de cortisol e 6SMEL para futura comparação com as participantes com níveis de estresse moderado a alto.

4.5 INTERVENÇÃO

Grupo I: intervenção com Fitoterapia - 2 cápsulas de GMDZ a cada 12horas, por 4 semanas.

Grupo II: placebo - 2 cápsulas de placebo a cada 12horas, por 4 semanas.

4.6 VARIÁVEIS DE DESFECHO

4.6.1 Estresse

O estresse será medido pelos instrumentos Lista de sinais e sintomas de estresse (LSS) (ANEXO I), Escala de Estresse no Trabalho (EET) (ANEXOII) e pelo Inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp (ISSL) (ANEXO III) e pelo biomarcador cortisol salivar.

A Lista de Sintomas de Estresse (LSS) foi desenvolvida por Vasconcellos e possui consistência interna de 0,91 (α=0,001) e externa de 0,94 (α=0,001). Consiste em uma escala tipo likert, graduada de 0 a 3 pontos utilizada para avaliar a frequência da manifestação de 59 sintomas psicofisiológicos e psicossociais relacionados ao estresse. O escore varia de 0 a 177 pontos e quanto maior a pontuação, maior a frequência de sintomas estressores (Vasconcellos, 1984).

O LSS é um questionário abrangente que lista sintomas físicos, psicológicos e sociais, com isto fornece um panorama geral do estresse. Por essa propriedade, será utilizado como ponto de corte do estudo.

O Inventário de Sintomas de Stress para adultos (ISSL) foi elaborado por Lipp e validado por Lipp e Guevara (1984). Inspirado no modelo trifásico por Seyle, possui a classificação e permite a identificação da fase do estresse que o indivíduo se encontra. Ao modelo trifásico, foi adicionada uma quarta fase de quase exaustão. Possui 37 questões de natureza somática e 19 psicológica e coeficiente alfa de 0,9121 (Lipp,2000).

O ISSL se diferencia do LSS por categorizar o estresse em fases, de acordo com a intensidade dos sinais e sintomas, permitindo classificar o indivíduo de acordo com a fase que ele se encontra.

A natureza do estímulo analisado será o relacionado ao trabalho. Para verificar a influência do ambiente no estresse dos profissionais de enfermagem será aplicada a Escala de Estresse no Trabalho reduzida (EET), que foi elaborada e validada por Tamayo e Paschoal para avaliar os estressores organizacionais e psicossociais sobre as reações psicológicas ao estresse em trabalhadores de empresas públicas e privadas. Possui boa confiabilidade (α= 0,85), aborda tanto o estressor quanto a reação, sendo composta por 23 itens apresentados em escala

tipo likert de cinco pontos, divididos em: discordo totalmente, discordo, concordo em parte, concordo e concordo totalmente. A partir da média das respostas é possível classificar o estresse em baixo, moderado e alto (Paschoal e Tamayo, 2004).

O cortisol é considerado o “hormônio do estresse”, devido ao aumento substancial desse glicocorticoide durante o estresse, podendo ser mensurado por meio do plasma sanguíneo, urina, cabelos ou saliva (Juster et al, 2011; Hellhammer, Wüst, Kudielka, 2009). Dentre os métodos possíveis de coleta, a análise da saliva vem sendo empregada com maior frequência em estudos científicos devido à praticidade de armazenamento quando comparada à urina e por evitar o estresse, como o provocado pela punção para coleta de plasma (Manenschijn et al, 2011).

Em condições normais, o cortisol possui um ritmo circadiano caracterizado por menor secreção durante a primeira metade do sono, elevação na segunda metade, atingindo o pico após o despertar, vai decrescendo durante o dia. Sob estresse, esse ritmo é alterado, elevando-se e atingindo o ápice 20 a 40 minutos após o estímulo do agente estressor (Hellhammer, Wüst, Kudielka, 2009).

Os parâmetros mensuráveis mais utilizados para avaliar o ritmo diurno do cortisol são a resposta do cortisol ao acordar (CAR, do inglês, *cortisol awakening response*) e o declínio nos níveis de cortisol ao longo do dia. O CAR é dado pela subtração do cortisol coletado após 30 minutos do despertar com o coletado no instante que o indivíduo acorda. Estudos demonstram que o CAR vem sendo consistente e pode refletir disfunções do eixo HPA; há evidências que o CAR pode ser mediado por uma via extrapituitária do núcleo supraquiasmático para a adrenal (Clow et al., 2010; Thron et al., 2004).

Estudos sugerem a coleta de cortisol por dois dias seguidos, pois a coleta em um dia é altamente influenciada por situações e estados que influenciarão nos resultados obtidos. Em dois dias de coleta, o CAR possui coeficiente de correlação (*r*) de 0,7. Uma variação significativa dia-a-dia também foi observada para o declínio nos níveis de cortisol durante o dia e por isso a coleta por mais de um dia é recomendada para garantir características mais estáveis (Ryan et al., 2016).

O CAR é visto como uma variação normal da fisiologia do ritmo circadiano humano e está associado à preparação do indivíduo para a atividade, auxiliando na orientação de tempo-espaço. Pode refletir também, a antecipação à exposição ao estresse físico ou psicológico (Chida e Steptoe,2009; Clow et al., 2004; Fries,

Dettenborn e Kirschbaum, 2009; Kudielka e Wüst, 2010). Estudos demonstraram alterações no CAR em casos de estresse crônico, burnout, fadiga e exaustão (Pruessner, Hellhammer e Kirschbaum,1999; Schlotz et al., 2004; Steptoe, Brydon e Kunz-Ebrecht, 2005; Chida e Steptoe, 2009). Essa medida aliada à variação diária de cortisol pode refletir o funcionamento do eixo HPA e detectar as possíveis integrações com o eixo Imune Pineal.

4.6.2 Sinais e Sintomas

Para análise da qualidade de sono será utilizado o Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) (ANEXO IV) e o biomarcador melatonina urinária e salivar.

O PSQI foi elaborado em 1989 por Buysse e traduzido e validado por Bertolazi (2008). Possui confiabilidade de 0,82 (α=0,001) e avalia a qualidade do sono no último mês É composto por 19 questões agrupadas em sete componentes: qualidade subjetiva do sono, latência, duração, eficiência habitual, transtornos, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna, com graduação de 0 a 3. A pontuação é obtida pela soma de cada componente, produzindo um escore total que pode variar de 0 a 21. Escores maiores que cinco indicam que há grande dificuldade em pelo menos dois componentes ou dificuldade moderada em três componentes (Bertolazi, 2008).

Os níveis de melatonina têm sido associados aos distúrbios de sono, ansiedade e depressão e a mensuração da MEL salivar pode ser um potencial marcador de estresse (Ito et al., 2013).

Em contraste ao cortisol, o pico do ritmo circadiano da MEL ocorre durante a noite, sendo baixos os valores circulantes durante o dia (Morris, Aeschbach e Scheer, 2012). Enquanto o ritmo de cortisol está associado com a entrada da atividade, o de MEL marca o escuro sendo, portanto, sensível à luz. O ritmo de MEL, em situações de iluminação durante a fase de escuro, pode ser diminuído ou mesmo suprimido (Ramachandran et al., 2016). A mensuração dos níveis de MEL salivar tem obtido correlações positivas com os níveis circadianos de MEL livre presente no plasma e excretado na urina, sendo um método válido para a quantificação deste hormônio (Zhou et al, 2003).

A avaliação da 6-sulfatoximelatonina na urina de 24 horas é o método consagrado para verificação do ritmo circadiano de MEL. A partir desse parâmetro é possível fazer relações com as variações diárias de cortisol e melatonina salivar.

A ansiedade e depressão será verificada pela Escala hospitalar de ansiedade e depressão HADS (ANEXO V). Elaborada por Zigmond em 1983, sendo traduzida e validada por Botega (1995). É composta por 14 questões de múltipla escolha divididas em duas subescalas, ansiedade (HADS-A) e depressão (HADS-D), contendo sete questões cada. A pontuação de cada questão varia de 0-3 pontos e o escore máximo de cada escala corresponde a 21 pontos. O ponto de corte sugerido é de 8 para ansiedade e 9 para depressão. Embora elaborada com foco no paciente, em estudo com 211 profissionais de enfermagem que atuam em blocos cirúrgicos, a escala demonstrou boa confiabilidade com alfa de Cronbach de 0,79 para a HADS-A e 0,77 para a HADS-D (Schimidt, Dantas e Marziale, 2011).

4.6 VARIÁVEL MODERADORA

Como o nível de estresse está relacionado aos mecanismos de enfrentamento do indivíduo, se aplicou a escala de C*oping* Ocupacional (ANEXO III). Desenvolvida por Latack (1986). Essa escala contempla os mecanismos de controle, escape e manejo de sintomas dando ênfase na relação pessoa-ambiente e na participação da avaliação cognitiva para administrar o evento estressante. No Brasil, foi traduzida e validada por Pinheiro et.al (2003) avaliando as estratégias de *coping* no ambiente ocupacional. Apresentou confiabilidade de 0,77 a 0,81, é composta por 29 itens em uma escala tipo Likert de cinco pontos que variam de: um, nunca faço isso, a cinco, sempre faço isso. É dividido em três fatores de classificação: fator controle que se refere ao enfrentamento do agente estressor, composto por onze itens (questões de 1 a 11); fator escape que envolve ações de fuga ou distanciamento e possui nove itens (questões de 12 a 20); fator de manejo de sintomas, que avalia as estratégias de enfrentamento por meio de terapias de relaxamento ou prática de atividade física, composta por nove itens (questões de 21 a 29). O escore é calculado pela média dos itens de cada fator, sendo possível assim avaliar o fator de *coping* mais prevalente.

4.7 VARIÁVEIS PARA CARACTERIZAÇÃO DAS PARTICIPANTES

Variáveis biosóciodemográficas como: idade, número de filhos, estado civil, escolaridade, gravidez, peso, altura, consumo de álcool, tabagismo, se realizava terapia psicológica, enfermidades pré-existentes (diabetes, hipertensão arterial, dentre outras) e se tomava medicamento de uso contínuo, especialmente ansiolítico, antidepressivo e anticoncepcional.

Os dados ocupacionais: tempo de instituição, cargo, setor, jornada de trabalho, duplo vínculo e se havia sofrido acidente de trabalho também foram obtidos a partir das informações do APÊNDICE III.

4.8 PROCEDIMENTO DE COLETA

A pesquisa foi divulgada no hospital por intermédio das chefias de cada setor que informou a quantidade, nomes de profissionais e os horários dos turnos. A pesquisa foi explanada e o convite para participação da equipe de enfermagem foi feita nos horários de passagem de plantão pela equipe de pesquisa. Aqueles que se voluntariaram preencheram o questionário sociodemográfico (APÊNDICE II), o LSS (ANEXO I) e assinar o TCLE (APÊNDICE I). Estes questionários iniciais permitiram identificar as participantes elegíveis para o estudo, as quais foram recrutadas por telefone para continuidade no estudo.

Neste momento, as participantes preencheram os demais questionários EET (ANEXO II), ECO (ANEXO III), PSQI (ANEXO IV), HAD (ANEXO V) e Lipp (ANEXO VI) e receberam as orientações (APÊNDICE III) e frascos para coleta de amostras de urina e saliva.

Ao término da coleta as participantes entregaram os questionários juntamente com o material biológico coletado que foi centrifugado, fracionado e identificado em tubos tipo eppendorf e congelado. Caso a amostra de urina ou saliva não atingisse o volume desejado, a coleta era refeita desde o início e nos casos de obtenção do volume necessário para as análises a voluntária recebia o primeiro frasco de fitoterápico ou placebo, conforme lista de randomização.

Os encontros se repetiram semanalmente, por mais três semanas, para verificação dos efeitos percebidos durante o uso, da aderência à intervenção e entrega de novo frasco (de GMDZ ou placebo).

Ao término desse período foram reaplicados os questionários e entregue os kits para coleta das amostras de saliva e urina que foram recolhidos posteriormente e encaminhados para análise.

4.9 PROTOCOLO RYODORAKU

O Ryodoraku é um instrumento utilizado para mensurar quantitativamente a energia dos meridianos, indicando se estão em excesso ou com falta de energia. Foi desenvolvido por Nakatani se baseando na filosofia da medicina tradicional chinesa e nas áreas de baixa impedância e alta condutância dos pontos utilizados na MTC para estimular os meridianos (Wu, Gau e Wang, 2011).

O Ryodoraku tem sido utilizado em pesquisas para monitorar os efeitos de um programa de exercícios comparando com a variabilidade da frequência cardíaca (Wu, Gau e Wang, 2011) e os efeitos de tratamento com laser acupuntura e ventosa para lombalgia crônica (Lin et al, 2012) demonstrando ser um instrumento útil e interessante para análise dos meridianos. Wu et al. (2011) também publicou um relato de caso no qual o Ryodoraku foi utilizado como auxiliar de diagnóstico de cálculo renal em um paciente com exames laboratoriais de urina e ultrassonografia normais. O Ryodoraku evidenciou alteração no meridiano da bexiga e posteriormente a tomografia computadorizada comprovou a presença de cálculo no ureter esquerdo, indicando que o instrumento pode ser utilizado como auxiliar no diagnóstico de disfunções que atingem também o físico.

Previamente à sua utilização é necessário calibrá-lo, realizando um curto-circuito à 200μA e com corrente de 12 volts. Em seguida a antissepsia nos punhos e pés com Swab alcóolico para a aferição nos pontos previamente estabelecidos (Figura 5). Para efetuar a medida, as participantes seguraram o terminal terra, enquanto o avaliador utiliza o outro terminal para buscar os pontos reativos eletropermeáveis (PREPs) à 90º de uma pressão contínua. Após no máximo 3 segundos, foi realizada a leitura no microamperímetro (Imamura et al., 1995).

Figura 5: Pontos representativos dos meridianos medidos pelo Ryodoraku nas mãos e pés.

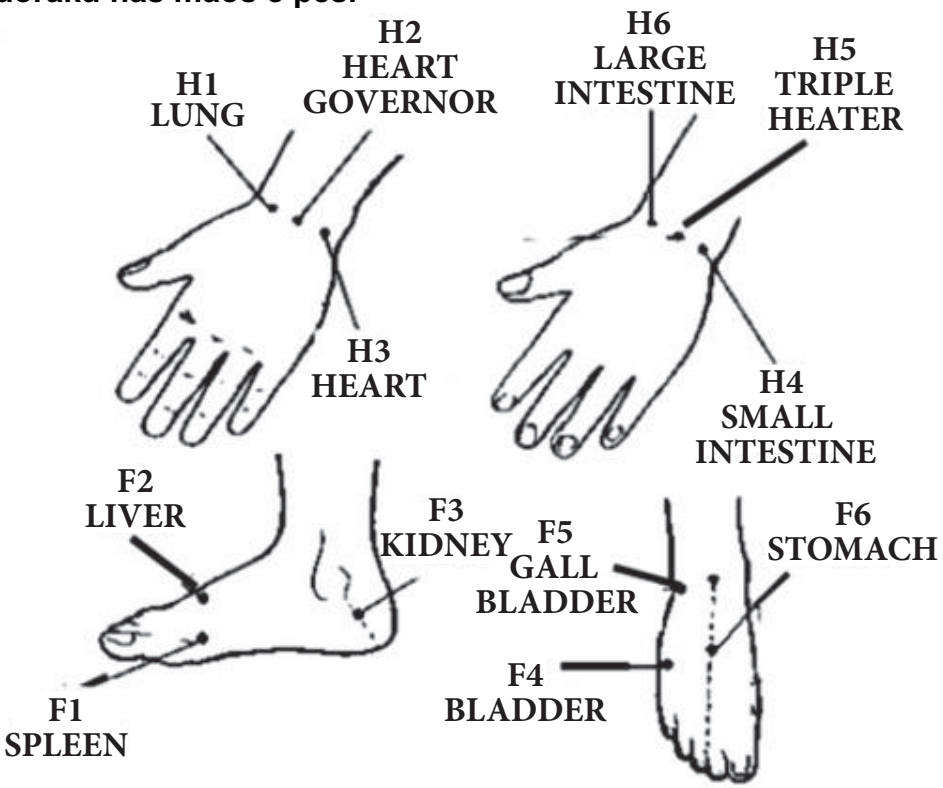


Figura 5: H1: Pulmão, H2:Pericárdio, H3: Coração, H4: Intestino Delgado; H5: Triplo Aquecedor, H6: Intestino Grosso; F1: Baço-Pâncreas, F2: Fígado, F3: Rim; F4: Bexiga; F5: Vesícula Biliar e F6: Estômago.
Fonte: Molinari C, Stoppa I, Limardo N, Uberti F. Evaluation of the Effectiveness of Protective Patches on Acupoints to Preserve the Bioenergetic Status against Magnetic Fields. Evid Based Complement Alternat Med. 2018.

4.10 PROTOCOLO DE COLETA CORTISOL

A coleta da saliva para dosagem do cortisol foi realizada pelo próprio indivíduo em sua residência por dois dias consecutivos antes e após a intervenção.

As participantes receberam recipientes apropriados para armazenar a saliva (Salivette®), identificados e numerados para facilitar a coleta e análise dos dados. As amostras foram colhidas fora do período menstrual, respeitando o período mínimo de três dias após o término da menstruação em quatro momentos: ao despertar (t=0min), após 30 minutos (t=30), entre ás 14h-16h e entre as 22h-24h

Houve a orientação de não ingerir alimentos, bebidas e nem escovar os dentes antes do término da coleta. O procedimento de coleta consistiu em mascar o

algodão presente no tudo de Salivette® para induzir a salivação, coletar a saliva no tubo plástico e devolver o algodão ao tubo plástico (Figura 6).

Após a coleta os tubos foram refrigerados pela participante até a entrega do material à pesquisadora e posteriormente foram centrifugados (Figura 7) e congelados a temperatura de -80ºC até a análise. Os tubos foram transportados em recipientes térmicos contendo gelo rígido.

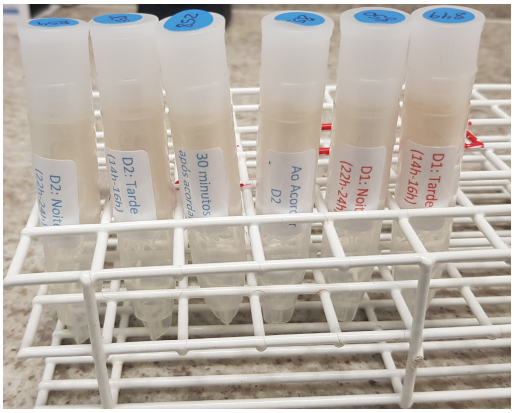
Figura 6: Ilustração do procedimento de coleta de saliva.



Fonte das imagens: https://www.sarstedt.com

Figura 7: Salivettes® e parâmetros utilizados na centrifugação das amostras

A



B



Figura 7: A) Salivettes® identificados e B)Parâmetros de centrifugação.

4.11 PROTOCOLO DE COLETA DE URINA PARA DOSAGEM DE 6-SULFATOXIMELATONINA (sMT6a)

Para coleta de urina foram fornecidos seis frascos de 50mL numerados de 1 a 6 e identificados com os seguintes períodos de coleta: 1- ao acordar, 2- segunda urina da manhã, 3- tarde (14h-18h), 4- noite (22h-24h), 5- ao acordar segundo dia e 6- segunda urina da manhã do segundo dia. As amostras foram colhidas em 2 dias seguidos antes e após a intervenção concomitantemente à coleta da saliva.

As participantes foram orientadas a desprezar o primeiro jato de urina, colher um volume mínimo de 30mL por frasco e refrigerar a amostra em geladeira até a entrega do kit a pesquisadora. Após a entrega, as amostras foram identificadas, alicotadas em eppendorfs de 2,0mL e refrigeradas à -20ºC (Figura 8).

Figura 8: Frascos de urina e eppendorfs identificados.

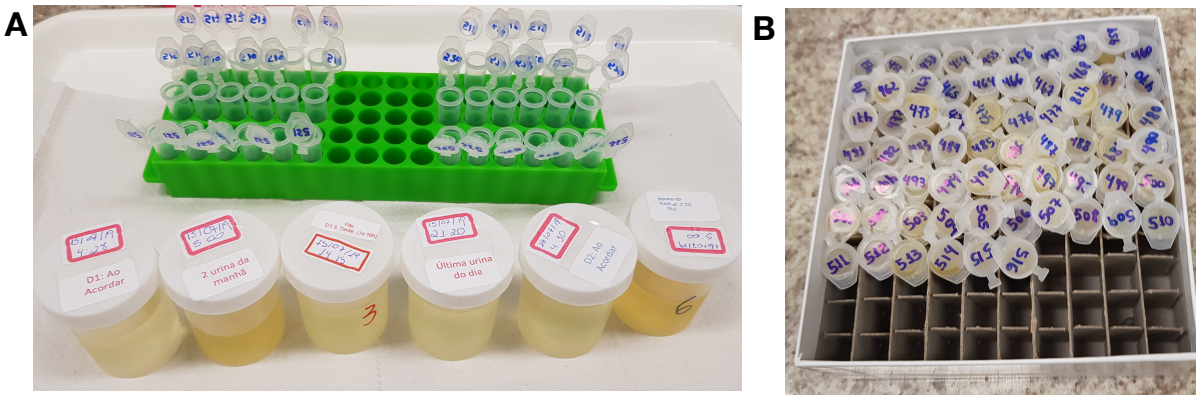


Figura 8: A) Identificação dos frascos de urina e eppendorfs para aliquotagem e B) alíquotas identificadas e armazenadas em rack de papelão para congelamento a -20ºC.

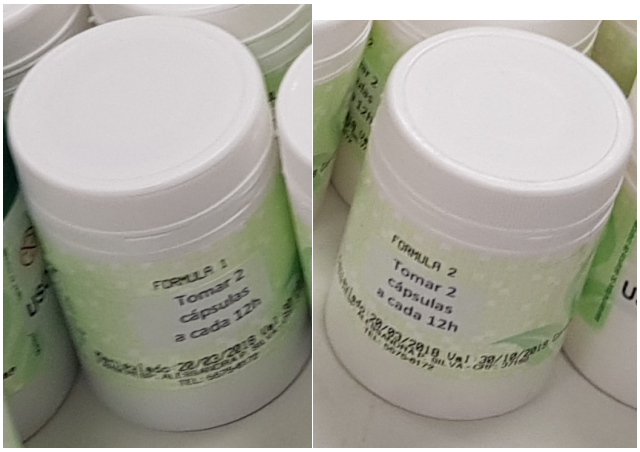
4.12 PROTOCOLO USO DO GMDZ/ PLACEBO

Após a inserção do indivíduo no estudo, recebimento das amostras e questionários foi distribuído um frasco contendo 28 cápsulas do fitoterápico Gan Mai Da Zao (*Glycyrrhiza uralensis Fisch* (*Leguminosae*,), *Triticum aestivum L*. (*Poaceae*, Trigo) e *Ziziphus jujubae Mill* (Rhamnaceae, Jujuba) para os indivíduos do grupo fitoterapia ou um frasco com 28 cápsulas de excipientes farmacêuticos para o grupo placebo. As participantes de ambos os grupos foram instruídas a ingerir duas cápsulas do frasco 1 ou 2, de acordo com a randomização, a cada 12 horas, totalizando a quantidade de 4 cápsulas ao final do dia.

Por se tratar de um estudo duplo-cego, a farmácia responsável por manipular o placebo, reembalou o conteúdo dos frascos do fitoterápico, para que fosse idêntico ao placebo e identificou os frascos como fórmula 1 e 2 (Figura 9). A pesquisadora tomou conhecimento do conteúdo de cada frasco somente ao término do estudo, assegurando assim o "cegamento" tanto das participantes quanto da pesquisadora.

As participantes foram acompanhadas por quatro semanas para monitorar possíveis reações adversas, aderência e substituição do frasco, que possuía quantidade de cápsulas suficiente para de sete dias.

Figura 9: Frascos de fitoterápico e placebo disponibilizados a pesquisadora e participantes



4.13 PROTOCOLO DE SEGURANÇA

Caso alguma voluntária apresentasse algum efeito indesejado durante o estudo relacionado ao uso das cápsulas, a pesquisadora se dispôs a prestar assistência gratuita no Instituto de Terapia Integrada e Oriental (ITIO) localizado na Rua Vieira Fazenda, 80- Vila Mariana. Porém, apesar de algumas participantes relatarem efeitos adversos, estes foram cessados após a interrupção das cápsulas.

4.14 ANÁLISES LABORATORIAIS

As amostras foram enviadas a laboratórios terceirizados identificados por meio de numeração crescente e analisados conforme a bula dos kits ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) de cortisol salivar e 6 sulfatoximelatonina urinária.

4.14.1 Cortisol

O método utilizado para a análise do cortisol foi o de imunoensaio enzimático ELISA e seguiu as orientações do fabricante (IBL Internacional, Hamburgo, Alemanha). Os dados de desempenho seguem no Quadro 1.

Quadro 1: Valores de referência para sensibilidade analítica, funcional, precisão intra-ensaio e inter-lotes

Itens de desempenho	Valores de referência
Sensibilidade analítica (limite de detecção)	0,003 µg/dL
Sensibilidade funcional	0,005 µg/dL
Precisão intra-ensaio	0,066 - 1,091 µg/dL
Precisão Inter-lotes	0,035 - 2,288 µg/dL

Fonte: Bula IBL Internacional. Ensaio imunoenzimático para a determinação quantitativa do cortisol livre na saliva humana. 2016. P5.

O procedimento de análise seguiu a sequência abaixo:

1. Pipetagem de 50 µL de cada padrão, controle e amostra para os respectivos poços da microplaca.
2. Pipetagem de 100 µL de Conjugado Enzimático para cada poço. Colocação na placa de nova película aderente.
3. Incubação de 2h em temperatura ambiente (18-25°C), num agitador orbital (400-600 rpm).
4. Remoção da película adesiva. Rejeição da solução de incubação. Lavagem da placa 4 vezes com 250 µL de solução Tampão de Lavagem diluída. Remoção do excesso de solução batendo com a placa invertida numa toalha de papel.
5. Pipetagem de 100 µL de Solução de Substrato TMB (tetrametilbenzidina) para cada poço.
6. Incubação a 30 min à temperatura ambiente (18-25°C) num agitador orbital (400-600 rpm).
7. Interrupção da reação de substrato adicionando 100 µL de Solução Stop TMB a cada poço.
8. Medição da densidade óptica com um fotómetro a 450 nm (Comprimento de onda de referência: 600-650 nm) nos 15 min seguintes à pipetagem da Solução Stop.

4.14.2 6-Sulfatoximelatonina (6SMEL)

A 6SMEL foi analisada também pelo método ELISA (Quadro 2), conforme orientações do fabricante (IBL Internacional, Hamburgo, Alemanha) e normalizados pela creatinina que foi analisada por dois laboratórios. O primeiro utilizou a colorimetria (Quadro 3) seguindo as orientações do fabricante (Cayaman Chemical, Estados Unidos) enquanto o segundo laboratório usou o método colorimétrico picrato alcalino-Jaffé com temperatura de armazenamento entre 15-25ºC, linearidade de 12mg/dL e comprimento de onda de 510nm (510-540nm).

A creatinina e outros componentes do soro reagem com a solução de picrato em meio alcalino, formando um complexo de cor avermelhada que é medido fotometricamente. Com a adição de um acidificante, ocorre a redução do pH para 5,0, promovendo a decomposição do picrato de creatinina, mantendo a coloração inalterada devido a ação dos cromogênios, que também é medida fotometricamente. A diferença entre as duas leituras fornece o valor da creatinina.

Quadro 2: Valor de referência para sensibilidade analítica, precisão intra-ensaio e precisão inter- ensaio do kit ELISA para 6SMEL.

Itens de desempenho	Valores de referência
Sensibilidade analítica (limite de detecção)	1,0 ng/mL
Precisão intra-ensaio	5,8 - 204 ng/mL
Precisão inter-lotes	12,4 - 220 ng/mL

Fonte: Bula IBL Internacional. Imunoensaio enzimático para a determinação quantitative de Sulfato de Melatonina (sinónimos: sulfato de 6-hidroximelatonina, 6-sulfatoximelatonina) em urina humana. 2016. p5.

Quadro 3: Valor de referência para precisão intra-ensaio e precisão inter-ensaio para a análise da creatinina.

Itens de desempenho	Valores de referência
Sensibilidade analítica (limite de detecção)	0-15 mg/dL
Coeficiente de variação Intra-ensaio	2,7%
Coeficiente de variação Inter-ensaio	3%

Fonte: Bula Cayaman Chemical. Creatinine (urinary) Colorimetric assay kit. 2017. P15.

O processo de análise da 6SMEL seguiu os passos listados abaixo:

1. Pipetagem de 50 µL de cada padrão diluído, controle diluído e amostra de paciente diluída para os respectivos poços da Microplaca.

2. Pipetagem de 50 µL do Conjugado Enzimático acabado de preparar para cada poço.

3. Pipetagem de 50 µL de Antisoro para Sulfato de Melatonina para cada poço. Agitação cuidadosa da placa. 4. Colocação na placa de película aderente. Incubação de 2 h à temperatura ambiente (18-25°C) num agitador orbital (500 rpm).

5. Retirada da folha. Rejeição da solução de incubação. Lavagem da placa 4 x com 250 µL de solução Tampão de Lavagem diluído. Remoção do excesso batendo com a placa numa toalha de papel.

6. Adição das Soluções de Substrato e de Paragem. A pipetagem foi executada nos mesmos intervalos de tempo para as Soluções de Substrato e de Paragem. Utilização da técnica de “positive displacement”, com cautela para evitar formação de bolhas de ar.

7. Pipetagem de 100 µL de Solução de Substrato TMB para cada poço.

8. Incubação de 30 min à temperatura ambiente (18-25°C) num agitador orbital (500 rpm).

9. Interrupção da reação de substrato adicionando 100 µL de Solução Stop TMB para cada poço.

10. Medição da densidade óptica num fotómetro a 450 nm (Comprimento de onda de referência: 600-650 nm) nos 60 min a seguintes à pipetagem da Solução Stop.

4.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados em planilhas do Excel e analisados pelos programas Graphpad Prism versão 6.0 e R disponível no site http://www.r~project.org. O nível descritivo de significância estatística adotado foi de α=0,05.

Para a análise descritiva dos dados foram calculadas as médias, desvio-padrão e medianas das variáveis quantitativas. Para identificar qual grupo foi o diferente nas análises pela ANOVA, Kruskall Wallis ou Qui quadrado de Pearson utilizou-se teste post hoc não paramétrico de Games-Howell, pos hoc de Tukey, post hoc de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner ou post hoc de Dunn's, de acordo com os pressupostos de cada teste.

A possível associação entre as variáveis foi calculada pela Coeficiente de correlação de Pearson, pelo teste exato de Fisher ou pelo coeficiente de correlação Tau de Kendall.

A relação entre os instrumentos de medida do estrese e sinais e sintomas foi verificada pelo coeficiente de correlação de Pearson. A relação entre a LSS e ETT com as concentrações de cortisol foi verificada pelo coeficiente de Spearman, bem como a correlação da PSQI com as medidas de cortisol e 6SMEL.

A comparação entre os grupos GMDZ e placebo ao longo do tempo foi analisada segundo o modelo de efeitos mistos.

A partir dos dados brutos resultantes da análise laboratorial do cortisol foram calculados, seguindo as recomendações de Lupien (2013), os valores do incremento, percentagem e área sob a curva que correspondem a diferentes formas de avaliar o CAR. O incremento é calculado pela subtração da concentração de cortisol 30minutos após, menos a concentração ao despertar ([$cortisol_{30min}$] - [$cortisol_{acordar}$]). O resultado obtido refere-se ao aumento no nível de cortisol 30minutos após o despertar.

A percentagem é calculada pela multiplicação do incremento por cem dividido pela média do cortisol ao acordar nos dois dias.

A área sob a curva, permite uma medida global do cortisol ao longo do dia, a área é calculada pela soma dos trapézios formados pela concentração de cortisol ao longo do tempo, respeitando a seguinte fórmula:

$AUC_{total} = AUC_1 + AUC_2 + AUC_3$, sendo:

$$AUC_1 = \Delta T_{(30min - despertar)} X \frac{([cortisol1] + [cortisol2]}{2}$$

Os dados resultantes da medição pelo Ryodoraku foram a analisados a partir do diagrama de controle que permite comparar os valores observados com os limites máximo e mínimo dos valores esperados.

Para comparação entre os grupos fitoterapia e placebo foi utilizado o modelo de efeitos mistos que avalia se há efeito da intervenção nos grupos ao longo do tempo. E para a análise dos marcadores biológicos cortisol e 6SMEL os fatores de confusão foram incluídos no modelo a fim de elucidar o real efeito da intervenção.

Na análise do tamanho de efeito foi calculado o índice d de Cohen que classifica em efeitos insignificantes (≥ - 0,15 e <0,15); pequeno efeito (≥ 0,15 e <0,40); médio efeito (≥ 0,40 e <0,75); grande efeito (≥ 0,75 e <1,10); muito grande efeito (≥ 1,10 <1,45) e enorme efeito (> 1,45). Também foi avaliado o percentual de mudança, observado as diferenças médias e o Intervalo de Confiança de 95% e que possui a seguinte classificação: < - 75 (redução enorme); ≤ - 50 e > -75 (redução muito grande); ≤ - 30 e > -50 (redução grande); ≤ - 15 e > -30 (redução média); ≥ - 5 e < 5 (mudança insignificante); ≥ 5 e < 15 (aumento pequeno); ≥ 15 e < 30 (aumento médio); ≥ 30 e < 50 (aumento grande); ≥ 50 e < 75 (aumento muito grande); > 75 (aumento enorme) (Talheimer & Cook, 2002).

4.16 ASPECTOS ÉTICOS

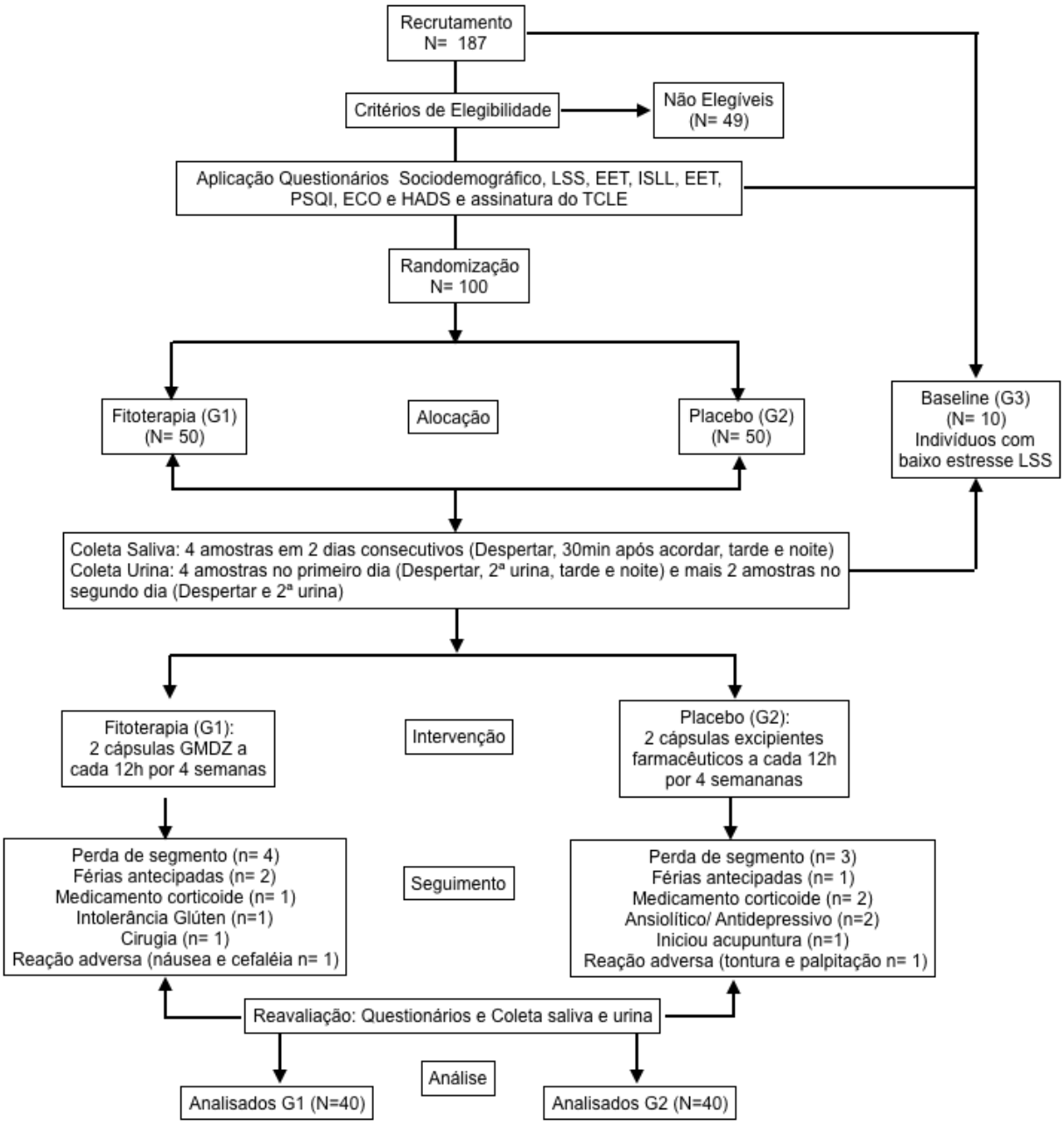
Atendendo à Resolução 466/2012 de pesquisas em humanos do Conselho Nacional de Saúde, a coleta de dados foi iniciada após a aprovação do projeto pelos comitês de ética da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (Nº 2.240.515) e pelo ICESP (Nº 2.327.232) e após a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE- Apêndice I) pelas participantes. O estudo foi registrado pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Nº RBR-7k7w3d).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

O cálculo amostral havia previsto um total de 100 participantes, porém houve perda de 20% dos sujeitos ao longo do estudo, resultando na análise de 80 participantes, sendo 40 para cada grupo. Os motivos das perdas foram relatados no fluxograma de coleta (Figura 10).

Figura 10: Fluxograma do procedimento de coleta do estudo



5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM

5.1.1 Análise descritiva dos dados sociodemográficos

Os resultados apresentados na análise descritiva incluem os grupos GMDZ (G1), placebo (G2) e controle (G3).

Participaram do estudo apenas profissionais da enfermagem do sexo feminino, com idade média de 34,23 anos (± 5,59 anos), com tempo de instituição médio de 5,31 anos (± 3,05 anos) e com média de 0,91 filhos (± 0,97 filhos). A média do índice de massa corpórea (IMC) indicou que as participantes apresentavam sobrepeso 26,93 Kg/m^2 (± 5,25Kg/m^2). Os grupos foram considerados homogêneos pelos testes de Kruskal-Wallis e ANOVA; os valores de p bem como os valores detalhados por grupo estão apresentados na Tabela 1

Tabela1: Descritiva das variáveis sociodemográficas segundo grupos de estudos e valor de p. São Paulo, nov/2017 - ago/2019.

Variável	Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	p Valor
Idade (anos)	GMDZ	39*	34,7	5,5	22	49	0,774
	Placebo	40	33,8	5,8	21	47	
	Controle	10	34,1	5,3	23	41	
	TOTAL	89	34,2	5,6	21	49	
IMC	GMDZ	40	26,9	5,4	19	38	0,325
	Placebo	40	26,7	5,7	19	39	
	Controle	8**	28,1	2,7	21	44	
	TOTAL	88	26,93	5,25	19	44	
Nº Filhos	GMDZ	40	1,1	1,1	0	4	0,207
	Placebo	40	0,8	0,8	0	2	
	Controle	9*	0,56	1,0	0	3	
	TOTAL	89	0,9	1,0	0	4	
Tempo de Instituição (anos)	GMDZ	40	4,9	2,8	1	11	0,539
	Placebo	40	5,7	3,2	1	10	
	Controle	8**	5,4	3,4	1,5	9	
	TOTAL	88	5,3	3,1	1	11	

missing value= 1* ou =2**

Das participantes, 53,93% eram casadas ou possuíam uma união estável, 37,1% eram solteiras, 7,9% eram divorciadas e 1,1% viúva. Em relação à função,

houve predomínio de técnicas de enfermagem com 57,3% *versus* 42,7% de enfermeiras. Porém ao analisar a escolaridade, a maioria possuía graduação ou pós-graduação em enfermagem com 46,1%, seguido pelo ensino médio 41,6% e pelo superior incompleto com 11,2%.

Em relação à jornada de trabalho, no geral, a maioria trabalhava em turnos de 12 x 36 (37,1%), seguido pela jornada de 8 horas (33,7%) e pela jornada de 6 horas (28,1%). Dos acidentes de trabalho auto relatados, 70,8% das participantes nunca sofreram acidente de trabalho, enquanto que 29,21% disseram que já haviam sofrido algum acidente.

Segundo o teste Exato de Fisher e o teste Qui quadrado de Pearson (utilizado somente na variável acidente de trabalho), os grupos eram homogêneos. A Tabela 2 ilustra a frequência das variáveis descritas acima por grupo.

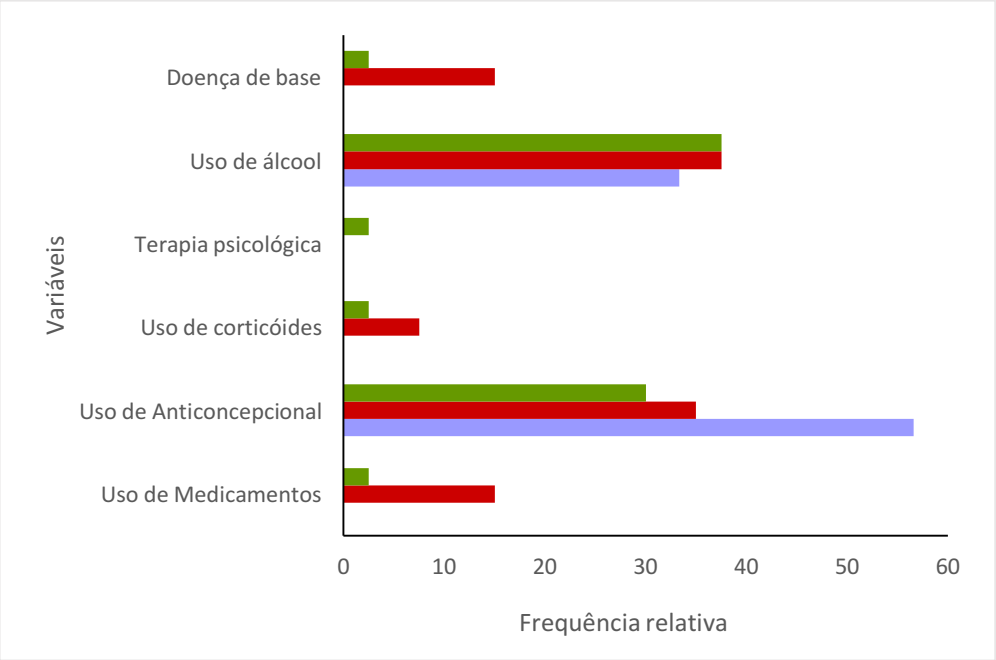
Tabela 2: Frequências relativas e absolutas dos grupos de estudo, segundo variáveis demográficas e de trabalho. São Paulo, nov/2017 - ago/2019.

Variável	GMDZ		PLACEBO		CONTROLE		p
	N	%	N	%	N	%	
ESTADO CIVIL							
Solteira	17	42,5	14	35,0	2	22,2	0,133
Casada	16	40,0	23	57,5	4	44,5	
União estável	3	7,5	2	5,0	-	-	
Divorciada	4	10,0	1	2,5	2	22,2	
Viúva	-	-	-	-	1	11,1	
FUNÇÃO							
Técnica	26	65	19	47,5	6	66,7	0,257
Enfermeira	14	35	21	52,5	3	33,3	
ESCOLARIDADE							
Ensino Médio	20	50,0	12	30,0	5	62,5	0,177
Superior Incompleto	3	7,5	6	15,0	1	12,5	
Superior Completo	10	25,0	11	27,5	1	12,5	
Pós Graduação	7	17,5	11	27,5	1	12,5	
JORNADA							
6 horas	10	25,0	13	32,5	2	25,0	0,753
8 horas	13	32,5	15	37,5	2	25,0	
12 x 36 horas	17	42,5	12	30,0	4	50,0	
ACIDENTE DE TRABALHO							
Não	28	72,5	28	70,0	6	66,7	0,932
Sim	11	27,5	12	30,0	3	33,3	

Todas as participantes, independente do grupo de estudo, não referiram tabagismo ou uso de ansiolíticos/antidepressivos. A doença de base foi relatada por 15,0% (n=6) das participantes, hipertensão arterial sistêmica - HAS (n=3), hipotireoidismo (n=2) e pré diabetes (n=1), enquanto no grupo fitoterapia houve a menção de um caso de HAS e no grupo controle ninguém referiu doença de base (Figura 11).

Apesar das variações nos três grupos houve homogeneidade entre os grupos para todas as variáveis.

Figura 11: Frequência relativa de tratamentos, uso de álcool e doença de base, segundo grupo de estudo. São Paulo, nov/2017 a ago/2019.



5.1.2 Caracterização dos profissionais de enfermagem em relação ao Estresse e cortisol.

Os valores dos escores do LSS foram utilizados como critério de elegibilidade. Para os grupos GMDZ e placebo foram adotados os escores médio e alto (37 ≥ e < 120 pontos), enquanto que para o grupo controle o escore elegido foi o baixo (28 > e ≤ 36 pontos). Visando a melhor compreensão do estresse crônico, foram aplicados

os questionários: escala de estresse no trabalho (EET); o inventário de sintomas de estresse para adultos (ISLL- Lipp) para caracterizar a fase do estresse e a escala de *coping* ocupacional (ECO) que verifica qual a estratégia utilizada para lidar com o estresse. A tabela 3 mostra os valores do LSS, EET e e dos fatores controle, esquiva e manejo da ECO.

Tabela 3: Média, desvio padrão, mínimo, máximo e p valor referente as escalas de estresse LSS, EET e ECO, segundo grupos. São Paulo, nov/2017 - ago/2019.

Escalas	Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	p valor
LSS							
	GMDZ	40	76,2	21,2	38	118	< 0.001*
	Placebo	40	66,8	20,7	38	119	
	Controle	8	19,6	5,3	12	28	
EET							
	GMDZ	39	34,8	10,8	19	60	
	Placebo	39	34,7	7,7	18	51	0,020*
	Controle	9	25,8	8,4	16	40	
ECO							
	GMDZ	39	3,6	0,6	2,4	4,8	
Controle	Placebo	39	3,6	0,6	2,1	4,9	0,280
	Controle	9	3,9	0,5	3,3	4,6	
	GMDZ	39	2,7	0, 6	1,7	3,9	
Esquiva	Placebo	39	2,8	0,5	1,4	4,0	0,360
	Controle	9	2,5	0,6	1,7	3,3	
	GMDZ	39	2,8	0,7	1,0	3,9	
Manejo	Placebo	39	2,3	0,6	1,0	3,4	0,250
	Controle	9	2,6	0,8	1,0	3,4	

* valores significativos no teste ANOVA *One Way*.

Segundo o teste de variância ANOVA (*One Way*), não houve diferença na estratégia de *coping*, sendo o controle a forma mais adotada para lidar com o estresse em todos os grupos.

E como esperado houve diferença significativa para o nível de estresse LSS e segundo o teste post hoc não paramétrico de Games-Howell as diferenças ocorreram apenas entre os grupos GMDZ e controle (p <0,001) e placebo e controle (p <0,001) o valor de p na comparação entre os grupos de intervenção foi de p=0,12, mostrando semelhança entre os no início do estudo.

Na análise da EET, também foram encontradas diferenças entre os grupos (p =0,02) e o post hoc de Tukey indicou diferenças novamente entre os grupos GMDZ e controle (p=0,02) e placebo e controle (p=0,02) enquanto que os grupos de intervenção foram semelhantes (p=0,99).

O controle foi o principal mecanismo de *coping* das participantes em todos os grupos e o resultado obtido foi homogêneo entre eles.

Quanto a fase do estresse, a maior parte das participantes dos grupos GMDZ (71,8%) e placebo (60,5%) foram classificadas na fase de resistência pelo ISSL. No entanto 15,4% no primeiro, 23,7% no segundo foram consideradas sem estresse pelo ISSL, diferentemente do resultado pelo LSS para elegibilidade das participantes para o estudo; 100% das participantes do controle foram classificadas sem estresse pela escala ISSL. Na fase de quase exaustão identificaram-se 12,8% das participantes do grupo GMDZ e 13,2% daquelas do placebo; e por fim, 2,6% do desde mesmo grupo foi categorizada na fase de exaustão. Segundo o teste exato de Fisher, houve diferença entre os grupos (p<0,001). Cabe ressaltar que os constructos e objetivos das escalas LSS e ISSL são distintos e a categorização de sem estresse para as participantes dos grupos GMDZ e placebo pelo ISSL não invalida o escore e a classificação do LSS.

Por meio do ISSL também é possível saber se os predomínios dos sintomas são físicos ou psicológicos em cada fase, mesmo para os indivíduos classificados como sem estresse é possível verificar a prevalência dos sintomas. Os resultados por grupo, bem como os valores de p estão representados na tabela 4.

Tabela 4: Média, desvio padrão, mínimo, máximo e p valor referente aos sintomas físicos e psicológicos por fase do ISLL. São Paulo, nov/2017 - ago/2019.

Fases ISSL	Grupo	N	Média	DP	Mínimo (%)	Máximo (%)	p valor
ALERTA							
Físico	GMDZ	39	32,2	16,0	0	58	< 0,001*
	Placebo	38	26,6	15,1	8	66	
	Controle	10	1,6	3,4	0	8	
Psicológico	GMDZ	39	20,3	22,3	0	100	0,01*
	Placebo	38	20,0	23,8	0	100	
	Controle	10	-	-	-	-	
RESISTÊNCIA							
Físico	GMDZ	39	38,7	17,7	0	70	< 0,001*
	Placebo	38	38,7	18,2	10	80	
	Controle	10	11,0	16,0	0	40	
Psicológico	GMDZ	39	48,7	26,3	0	100	< 0,001*
	Placebo	38	45,3	28,5	0	100	
	Controle	10	8,0	10,3	0	20	
EXAUSTÃO							
Físico	GMDZ	39	20,9	15,7	0	50	0,010*
	Placebo	38	18,5	14,4	0	58	
	Controle	10	6,5	9,3	0	25	
Psicológico	GMDZ	39	38,8	22,2	0	90	< 0,001*
	Placebo	38	39,8	22,9	9	81	
	Controle	10	2,7	6,1	0	18	

* valores significativos no teste de Kruskall-Wallis, exceto para o nível físico na fase de alerta no qual foi aplicado o teste ANOVA *One-Way*

Na fase de alerta houve predomínio dos sintomas físicos nos três grupos e o teste de ANOVA indicou diferença significativa ($p<0,001$) entre os grupos.

Houve uma inversão nas fases de resistência e exaustão para os grupos GMDZ e placebo, sendo os sintomas psicológicos mais prevalentes que os físicos, indicando que para os grupos considerados estressados segundo o LSS, os fatores psicológicos são mais incômodos nas fases mais avançadas do estresse e que para o grupo controle, sem estresse, os sintomas físicos são mais recorrentes independente da fase.

A análise comparativa entre os grupos de estudo, mostrou que os grupos GMDZ (G1) e placebo (G2) eram homogêneos para as diferentes fases do ISSL, enquanto a diferença ocorreu nos grupos de intervenção com o grupo controle (Tabela 5).

Tabela 5: Análise comparativa entre os grupos de estudo para o inventário de LIPP. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

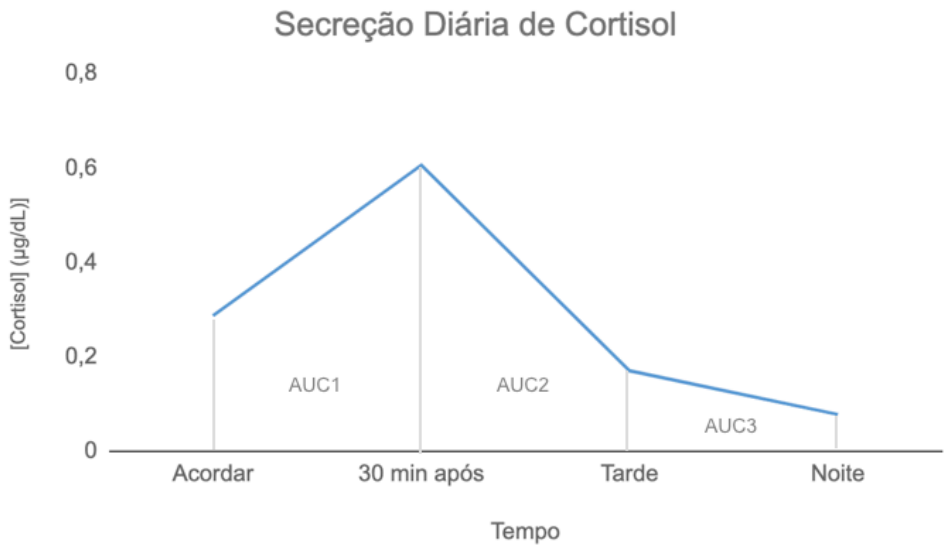
ISSL	Grupos de comparação		
	G1 e G2	G1 e G3	G2 e G3
Alerta físico*	0,260	<0,001	<0,001
Alerta psicológico**	0,440	<0,001	<0,001
Resistencia físico*	0,690	<0,001	<0,001
Resistência psicológico**	0,440	<0,001	<0,001
Exaustão físico*	0,600	<0,001	<0,001
Exaustão psicológico**	0,970	<0,001	<0,001

* post hoc Steel-Dwass-Critchlow-Fligner

** post hoc Games-Howell

Os níveis de cortisol foram avaliados pelas medidas de incremento, porcentagem e área sob a curva 1 e total (AUC_1 e AUC). Para fins de exemplo, a Figura 8 representa a AUC da secreção diária de cortisol para o GMDZ.

Figura 12: Representação da secreção diária de cortisol (G1) ou área sob a curva (AUC). São Paulo, nov/2017 – ago/2019.



O valor da primeira área sob a curva (AUC_1) também representa o aumento do cortisol no período da manhã. Na análise de Kruskall-Wallis representada pelo valor de p na Tabela 6, houve diferença significativa apenas para o incremento e percentagem, assim os grupos eram homogêneos com relação à AUC1 e AUC.

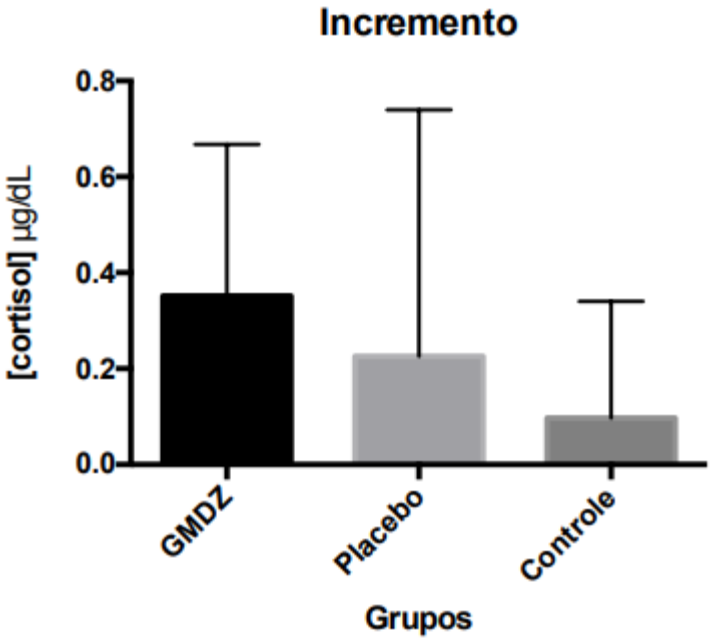
Tabela 6: Média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e p valor referente ao incremento, área sob a curva 1 e total (AUC1 e AUC) e nos três grupos antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Variável	Grupo	N	Média	DP	Mediana	Mín	Máx	p valor
Incremento (µg/dl)	GMDZ	37	0,35	0,31	0,31	-0,16	1,14	0,049*
	Placebo	39	0,22	0,51	0,18	-1,07	1,99	
	Controle	10	0,09	0,24	0,1	-0,35	0,48	
Percentual (%)	GMDZ	37	225,6	311	109,5	-49,3	1484	0,034*
	Placebo	39	130,4	345,9	78,68	-81,5	2144	
	Controle	8	67,93	131,4	35,83	-31,1	417,4	
AUC_1	GMDZ	37	13,34	7,33	12,37	1,89	35,56	0,349
	Placebo	39	14,47	10,91	12,14	0,83	45,5	
	Controle	8	16,27	5,95	15,19	10,65	28,5	
AUC	GMDZ	37	283,6	145,7	274,4	97,28	654,4	0,661
	Placebo	39	272,4	188,1	227,5	21,81	775,7	
	Controle	8	253,6	96,0	255,9	140,6	450,9	

*diferença significativa entre os grupos pelo Teste de Kruskal-Wallis

Segundo o post hoc de Dunn's, houve uma diferença marginalmente significante (p=0,0522) no incremento entre o grupo fitoterapia e *controle* (Figura 13); assim como para a percentagem (p=0,0523). Não houve diferenças na comparação entre o grupo placebo e controle no incremento (p=0,5185) e na porcentagem (p=0,672).

Figura 13: Média e erro padrão para o incremento (µg/dL), nos três grupos. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.



5.1.3 Caracterização dos profissionais de enfermagem em relação a qualidade do sono e 6sMEL.

A qualidade do sono foi avaliada pelo índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) e seus componentes qualidade do sono (C1), latência (C2), duração (C3), eficiência habitual (C4), distúrbios (C5), uso de medicação (C6) e disfunção diurna (C7). O grupo GMDZ apresentou pior qualidade no sono, com média de 8,87 pontos, seguido pelo grupo placebo (7,97 pontos); ambos os grupos foram classificados como sono ruim; enquanto que o grupo controle tinha boa qualidade do sono (4,56 pontos) (Tabela 7). Houve diferença no escore total do PSQI ($p < 0,001$), nos componentes C1-qualidade do sono ($p=0,003$), C2-latência ($p=0,046$), C4-distúrbios de sono ($p=0,02$) e C5-disfunção diurna ($p < 0,001$).

Tabela 7: Média, desvio padrão, mínimo, máximo e p valor referente ao PSQI e seus componentes nos três grupos. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

PSQI	Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	p Valor
TOTAL	GMDZ	39	8,95	3,24	4	16	<0,001*
	Placebo	38	7,82	3,35	2	15	
	Controle	9	4,56	1,51	2	6	
C1 QUALIDADE	GMDZ	39	1,56	0,72	0	3	0,003*
	Placebo	38	1,37	0,71	0	3	
	Controle	9	0,67	0,50	0	1	
C2 LATÊNCIA	GMDZ	39	1,59	1,07	0	3	0,046*
	Placebo	38	1,29	0,90	0	3	
	Controle	9	0,67	0,87	0	2	
C3 DURAÇÃO	GMDZ	39	1,62	0,85	0	3	0,508
	Placebo	38	1,55	0,89	0	3	
	Controle	9	1,89	0,60	1	3	
C4 EFICIÊNCIA	GMDZ	39	0,62	0,85	0	3	0,065
	Placebo	38	0,47	0,83	0	3	
	Controle	9	-	-	0	0	
C5 DISTÚRBIOS	GMDZ	39	1,51	0,60	0	3	0,021*
	Placebo	38	1,34	0,53	1	3	
	Controle	9	1,00	0	1	1	
C6 MEDICAMENTO	GMDZ	39	0,36	0,84	0	3	0,304
	Placebo	38	0,21	0,66	0	3	
	Controle	9	-	-	0	0	
C7 DISFUNÇÃO DIA	GMDZ	39	1,69	0,89	0	3	<0,001*
	Placebo	38	1,74	0,76	0	3	
	Controle	9	0,33	0,50	0	1	

*Teste de Kruskal-Wallis

Ao se aplicar o teste post hoc de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner para o escore total e componentes, observou-se que os grupos de intervenção G1 e G2 não eram homogêneos, a não ser para o componente C4. Os comparativos de G1 e G2 com o controle (G3) mostrou que G1 e G2 eram heterogêneos em relação G3 (Tabela 8).

Tabela 8: Análise comparativa dos grupos G1, G2 e G3 pelo teste post hoc de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

PSQI	Grupos de comparação		
	G1 e G2	G1 e G3	G2 e G3
Total	0,018	<0,001	<0,001
C1	0,011	<0,001	<0,001
C2	0,014	<0,001	0,001
C4	0,135	<0,001	<0,001
C5	0,007	<0,001	<0,001

A Tabela 9 mostra a análise descritiva da concentração de 6sMEL normalizada pela creatinina nos três grupos antes da intervenção.

Tabela 9: Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo referente á 6sMEL normalizada nos três grupos antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Grupo	Tempo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
GMDZ (G1)	Acordar	40	55,6	39	43,4	7,9	203
	2ªurina	40	47,8	65,3	29,3	3,26	392
	Tarde	40	7,54	4,5	6,71	0,682	21,3
	Noite	40	15,1	11,4	10,9	2,67	47,4
	Acordar dia 2	40	73,4	77,5	46,1	13,2	412
	2ª urina dia 2	40	44,1	60,3	28,5	1,9	356
Placebo (G2)	Acordar	40	56,7	34,8	46,5	7,16	159
	2ªurina	40	44	35,3	29,3	4,5	193
	Tarde	40	8,38	7,8	6,27	1,96	47,5
	Noite	40	20,1	20,4	12,7	2,33	89
	Acordar dia 2	40	56,3	39,0	39,7	17,7	182
	2ª urina dia 2	40	43,5	35,2	35,5	2,53	123
Controle (G3)	Acordar	10	41	22,3	39,4	9,94	77,11
	2ªurina	10	37,2	22,3	32,4	8,38	68,7
	Tarde	10	5,36	3,22	4,37	3,16	14,2
	Noite	10	12,8	10,9	9,51	0,95	33,9
	Acordar dia 2	10	44,4	12,4	38,9	29,8	62,9
	2ª urina dia 2	10	33,1	21,4	20,8	12,8	65

Segundo o teste de Kruskal-Wallis, não houve diferença estatística nas médias de concentrações de 6SMEL entre os grupos, apesar de a presença de alguns valores máximos aberrantes se comparados aos valores máximos do controle. Ou seja, tanto o grupo de referência controle quanto os grupos de intervenção GMDZ e Placebo apresentavam valores semelhantes de 6SMEL nos dois dias de coleta. Os valores de p de acordo com os momentos estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Teste de Kruskal-Wallis para 6SMEL normalizada de acordo com momento de coleta entre os grupos. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Momento	**p valor**
Acordar	0,487
2ª urina	0,723
Tarde	0,217
Noite	0,554
Acordar dia 2	0,839
2ª URINA DIA 2	0,801

5.1.4 Caracterização da Enfermagem em relação ansiedade e depressão.

Para mensurar a ansiedade e depressão foi utilizada escala de ansiedade e depressão hospitalar HADS.Com relação aos grupos, 75% no GMDZ e 52,2% no placebo apresentavam ansiedade e 57,5% e 37,5% foi a proporção dos sintomas de depressão, respectivamente. As participantes do grupo controle não apresentaram nenhum dos sintomas. A Tabela 11 apresenta a análise descritiva do HADS.

Tabela 11: Média, desvio padrão, mínimo, máximo e p valor referente à HADS e seus componentes nos três grupos antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

HADS	Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	p valor
TOTAL	GMDZ	39	19,5	5,2	5	28	<0,001*
	Placebo	38	17,6	4,6	10	28	
	Controle	9	7,3	2,5	3	11	
ANSIEDADE	GMDZ	39	10,4	2,9	3	16	<0,001**
	Placebo	38	9,4	2,9	5	16	
	Controle	9	3,9	1,4	2	6	
DEPRESSÃO	GMDZ	39	9,1	3,1	1	14	<0,001*
	Placebo	38	8,2	2,7	3	13	
	Controle	9	3,4	2,1	1	7	

diferença estatística significativa: ** ANOVA (*One-Way*) e * Kruskall-Wallis

De acordo com o ponto de corte dos componentes ansiedade e depressão, os G1 e G2 tinham ansiedade e o G1 também depressão. O valor médio do G2 para depressão foi um pouco menor (8,2), que o valor do ponto de corte de 9 pontos. As participantes do G3 não apresentaram escores médios de ansiedade ou depressão.

As análises comparativas entre os grupos (Tabela 12), mostraram que G1 e G2 foram homogêneos somente no componente ansiedade (p=0,247).

Tabela 12: Análise comparativa entre os grupos de estudo para a escala HADS. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

HADS	Grupos de comparação		
	G1 e G2	G1 e G3	G2 e G3
Total*	<0,001	<0,001	<0,001
Ansiedade**	0,247	<0,001	<0,001
Depressão*	0,002	<0,001	<0,001

* post hoc Steel-Dwass-Critchlow-Fligner
** post hoc Tukey

Em síntese, os três grupos foram homogêneos para o ECO, concentrações de cortisol medidas pelo AUC e AUC_1, e concentrações de 6sMEL. Os grupos GMDZ e Placebo foram homogêneos no inventário ISSL, componentes C3, C4, C6 eC7 do PSQI e componente ansiedade da HADS, e homogêneos quando comparados ao controle no incremento e na percentagem das concentrações de cortisol. Para as demais medidas os grupos foram heterogêneos entre si.

5.1.5 Correlação entre questionários de estresse, ansiedade, depressão e qualidade de sono.

O teste de correlação de Pearson foi aplicado com a finalidade de observar possíveis relações entre os instrumentos de medida utilizados na avaliação do estresse das participantes. Os questionários avaliados foram: LSS, EET, HADS total e componentes e PSQI e os valores das correlações estão expressos na Tabela 13.

Tabela 13: Coeficiente de Correlação de Pearson entre os instrumentos de avaliação do estresse. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Variável	LSS	EET	HADS Total	Ansiedade	Depressão	PSQI
LSS	1	0,24 *	0,58**	0,51**	0,47**	0,46**
EET		1	0,24*	0,21	0,19	0,18
HADS Total			1	0,86**	0,86**	0,49**
Ansiedade				1	0,7*	0,34*
Depressão					1	0,50**
PSQI						1

* p< 0,05 e ***p< 0,001

Como esperado houve forte correlação positiva entre o escore total do HADS com os componentes ansiedade e depressão; além de moderada correlação positiva entre os dois componentes da HADS.

Embora o teste de hipóteses da correlação tenha mostrado que a correlação foi diferente de zero, os valores obtidos mostram fraca correlação positiva entre as escalas, exceto para a relação entre LSS e HADS total e seus componentes, e LSS e a PSQI que foi de moderada intensidade. Ou seja, quanto maior o nível de estresse medido pela LSS, pior a qualidade de sono, assim como a maior percepção de ansiedade e depressão estão relacionadas aos maiores níveis de estresse.

Houve também moderada correlação positiva entre o PSQI e HADS total e a depressão com correlação diferente de zero (p<0,001); o que indica uma relação entre má qualidade de sono e essas variáveis.

5.1.6 Correlação entre questionários de estresse e cortisol

Para avaliar se havia correlação entre os questionários de estresse LSS e EET com o cortisol foi aplicado o teste de correlação de Spearman utilizando os valores de incremento, percentagem (%), CAR e AUC. Não houve correlação entre LSS e EET com as medidas de cortisol. Os valores do coeficiente (r_s) estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Coeficiente de Correlação de Spearman entre questionários do estresse e variáveis do cortisol. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Variável	LSS	EET
Incremento	0,07	0,12
Percentagem	0,08	0,10
AUC_1	-0,01	0,10
AUC	0,03	0,08

5.1.7 Correlação entre Qualidade do sono, 6SMEL e Cortisol

As possíveis correlações entre a qualidade do sono (PSQI total), 6SMEL (acordar nos dois dias e noite) e as variáveis do cortisol (incremento, percentagem, CAR e AUC) foram analisadas pelo teste de correlação de Spearman. Houve correlação significativa positiva moderada entre os valores de 6SMEL ao acordar nos dois dias e uma correlação fraca e positiva entre a 6SMEL da noite e acordar no dia 2. Não houve correlação entre as demais variáveis. Os valores do coeficiente (r_s) estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Coeficiente de Correlação de Spearman entre qualidade do sono, 6SMEL e variáveis do cortisol. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Variável	6SMEL Acordar 1	6SMEL Noite	6SMEL Acordar 2	Incremento	%	AUC	CAR
PSQI	0,09	-0,06	0,05	0,03	0,05	-0,00	0,06
6SMEL Acordar 1	1	0,21	0,67**	0,11	0,08	0,09	0,10
6SMEL Noite		1	0,28*	0,18	0,17	0,18	0,04
6SMEL Acordar 2			1	0,02	0,05	-0,03	-0,06

* p< 0,05 e **p< 0,001

5.2 ANÁLISE DO DESFECHO DA INTERVENÇÃO

Afim de verificar a efetividade da intervenção, os grupos fitoterapia (G1) e placebo (G2), foram avaliados e comparados ao longo do tempo. Na avaliação do estresse foram utilizados os instrumentos LSS, EET e o biomarcador cortisol; para a qualidade do sono o PSQI e a 6SMEL e para verificar a ansiedade e a depressão o questionário HADS e seus componentes. O modelo adotado na análise foi o de efeitos mistos (p<0,05).

5.2.1 Desfecho Estresse

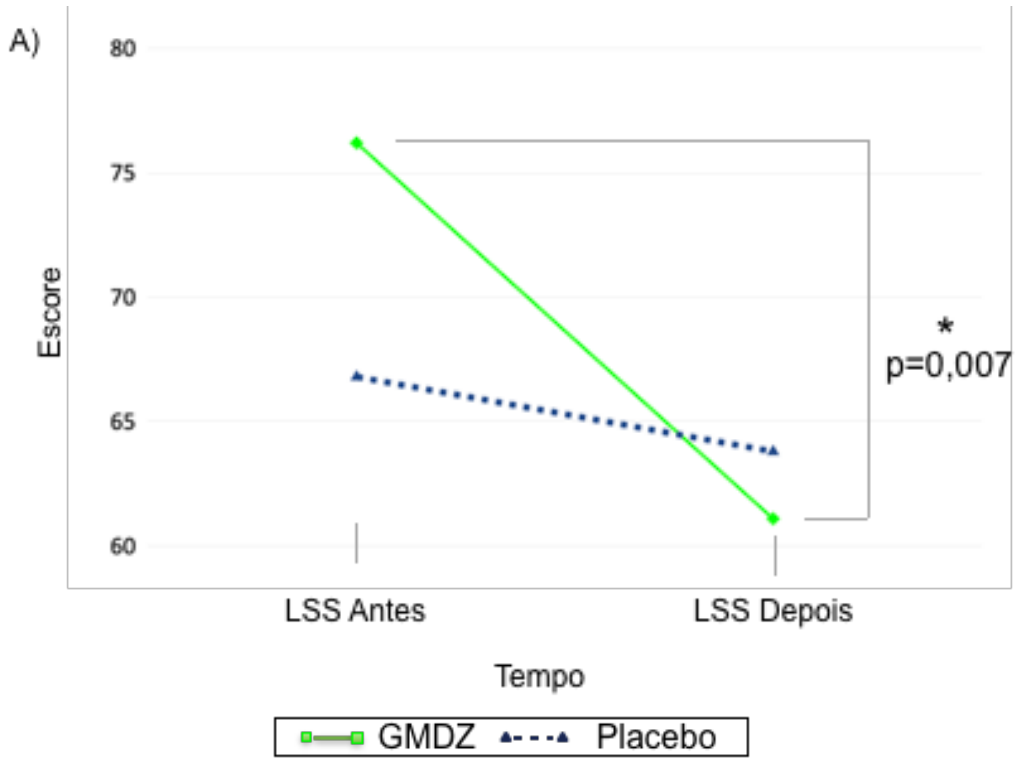
Foram encontradas diferenças entre os grupos ao longo do tempo, com o grupo fitoterapia (G1) sendo mais efetivo e mostrando maior redução nos níveis de estresse (LSS) e escores de estresse no trabalho (EET), como mostra a Tabela 16 e Figura14.

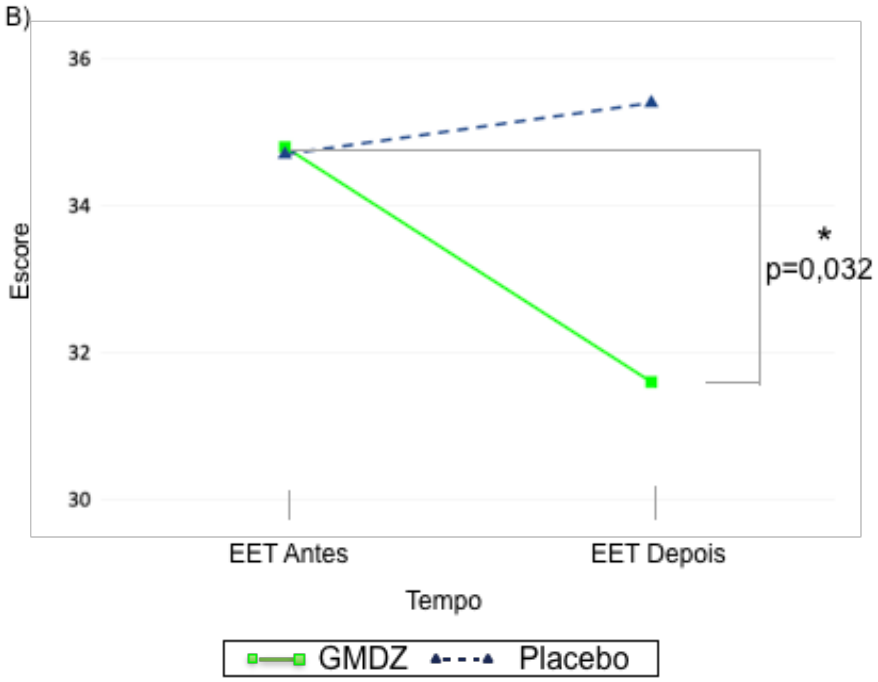
Tabela 16 - Descritiva dos níveis de estresse e estresse no trabalho segundo grupos antes e após intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Escalas / Grupo	Tempo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
LSS								
GMDZ	Antes	40	76,2	21,2	79,5	38	118	0,007*
	Depois	39	61,1	22,1	57	15	117	
Placebo	Antes	40	66,8	20,7	62,5	38	119	
	Depois	38	63,8	23,1	59,5	27	120	
EET								
GMDZ	Antes	39	34,8	10,2	33	19	60	0,032*
	Depois	39	31,6	8,84	33	13	46	
Placebo	Antes	39	34,7	7,72	35	18	51	
	Depois	39	35,4	8,40	35	14	49	

*p<0,05 Modelo de Efeitos Mistos

Figura 14: Linha de tendência do A) LSS e B) EET, segundo os grupos GMDZ e Placebo, ao longo do tempo. São Paulo nov/2017 – ago/2019.



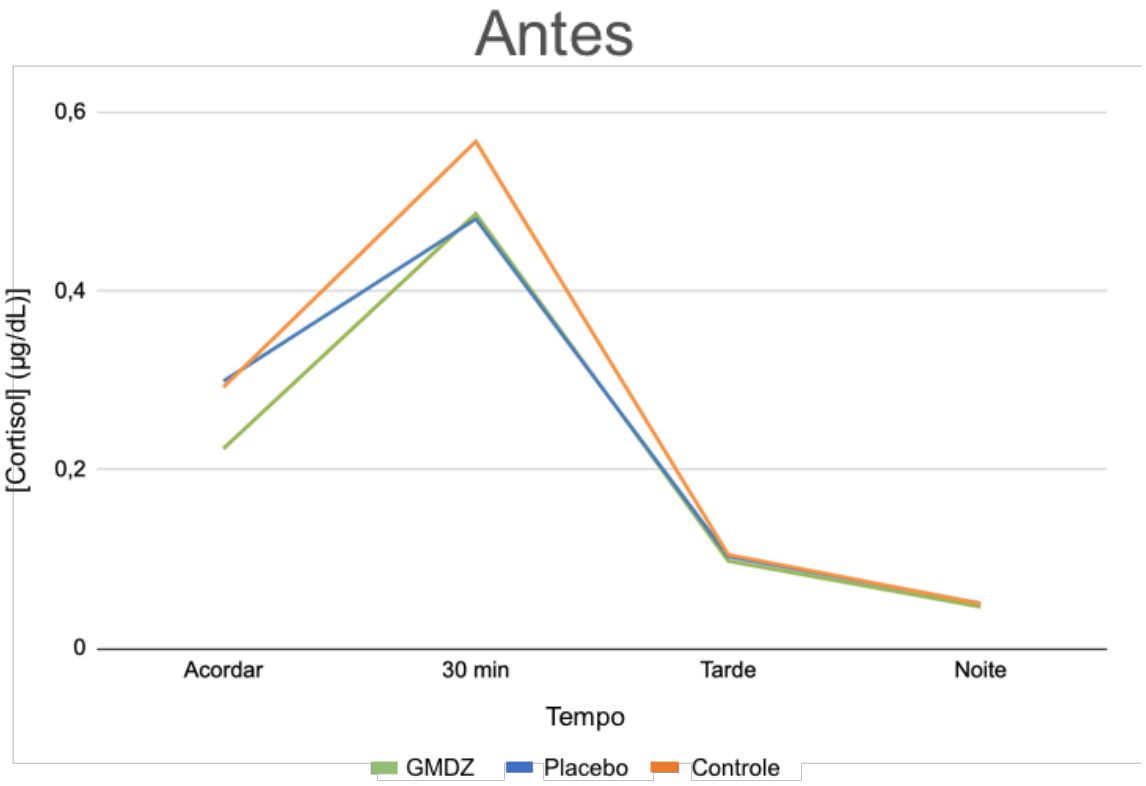


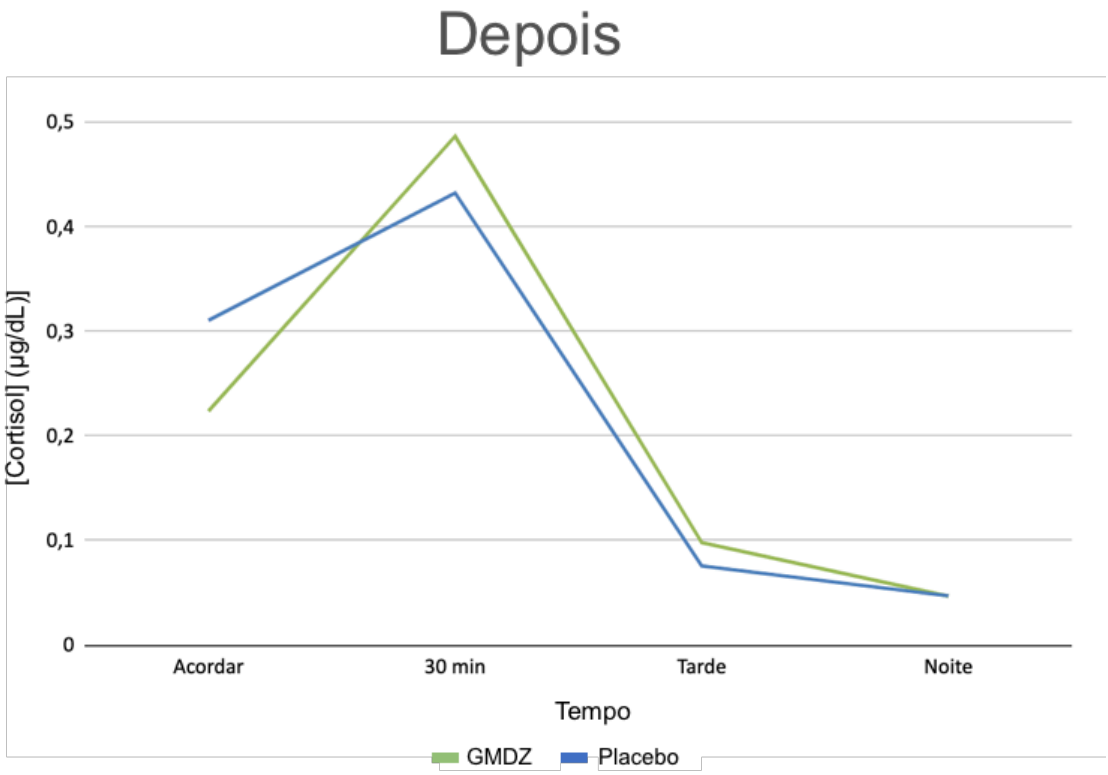
* Modelo de efeitos mistos

Segundo o cálculo do d de Cohen, houve uma redução média de -20% na comparação da LSS antes x após intervenção para o GMDZ, com tamanho de efeito moderado (d=0,71) enquanto que para o placebo o efeito (d=0,14) e a redução (-4%) foram considerados insignificantes. Para a EET, o efeito (d=0,34) e a redução (-9%) foram pequenas no GMDZ e irrelevantes no placebo, com aumento de +2% e d=0,09.

Os resultados do cortisol são referentes à média entre os dois dias, o CAR e a AUC total. Segundo o modelo de efeitos mistos não houve diferença entre as médias dos níveis de cortisol ao longo do dia entre os grupos GMDZ, placebo e não estressados antes da intervenção; o mesmo ocorreu na comparação entre os grupos G1 e G2 depois. A Figura 15 representa o ritmo de cortisol.

Figura 15: Ritmo diário de cortisol antes e depois da intervenção, segundo os grupos. São Paulo, nov/2017 - ago/2019.





Não foram observadas diferenças no CAR pela comparação entre os grupos GMDZ e placebo ao longo do tempo para as variáveis incremento, AUC e AUC_1 segundo o modelo de efeitos mistos. Porém, antes da intervenção, os indivíduos do grupo GMDZ apresentavam valores de incremento e percentagem acima do padrão médio de indivíduos saudáveis[h] e após a intervenção essas variáveis se tornaram semelhantes ao padrão. Os dados descritivos bem como o valor de p encontram-se na Tabela 17.

Tabela 17: Descritiva dos resultados do cortisol: incremento, percentagem AUC e AUC_1, segundo grupos antes e após intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Cortisol / Grupo	Tempo	N	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	d Cohen	p valor
INCREMENTO									
GMDZ	Antes	37	0,35	0,32	0,31	-0,17	1,14	0,32	0,655
	Depois	36	0,24	0,37	0,17	-0,65	1,26		
Placebo	Antes	39	0,23	0,51	0,19	-1,07	2,00	0,12	
	Depois	39	0,17	0,47	0,08	-0,67	1,67		
PORCENTAGEM									
GMDZ	Antes	37	225,6	311	109,5	-47,3	1484	0,42	0,338
	Depois	37	119,9	181	88,55	-89,4	869,6		
Placebo	Antes	39	130,4	346	78,68	-81,5	2144	0,11	
	Depois	39	100	192	41,15	-90,8	-31,11		
AUC_1									
GMDZ	Antes	37	13,3	7,34	12,4	97,3	35,6	0,00	0,422
	Depois	40	13,3	9,4	11,8	97,3	40,1		
Placebo	Antes	39	14,5	10,9	12,1	97,3	45,5	0,15	
	Depois	39	17,3	23,4	12,1	97,3	147		
AUC									
GMDZ	Antes	37	284	146	274	97,3	654	0,01	0,328
	Depois	37	286	230	222	97,3	1046		
Placebo	Antes	39	272	188	227	97,3	776	0,25	
	Depois	39	231	139	210	97,3	595		

*Modelo de efeitos mistos

Segundo o índice d de Cohen, houve um pequeno efeito (d=032) e uma grande redução -30,7% no incremento do GMDZ; enquanto que no placebo, houve uma redução média -25,7% e um efeito insignificante (d=0,12). Na percentagem, houve um médio efeito (d=0,42) e uma grande redução no valor de -46,9% para o G1 e um efeito insignificante (d=0,11) e uma média redução de -23,1%.

A AUC_1 não apresentou mudança no GMDZ e teve um pequeno efeito (d=0,15) e aumento médio de 19,3% no placebo. Já para a AUC, o efeito (d=0,01) e o percentual de mudança (0,7%) para o GMDZ não foram significantes e houve uma pequena redução no valor de -15,1%) e efeito de d=0,25 no placebo.

Foi feita uma análise adicional para os resultados do cortisol com o modelo de efeitos mistos, incluindo os seguintes fatores de confusão: idade, IMC, função, fase do ciclo menstrual, uso de anticoncepcional, consumo de álcool e jornada de trabalho. Tais variáveis foram elegidas pela evidência descrita na literatura de interferência nos valores de cortisol e por meio do controle é possível minimizar o viés nas análises.

O IMC teve influência sob o incremento (p=0,007), a porcentagem (p<0,001) e a AUC (p=0,005). No primeiro, para cada ponto acrescido no IMC, reduzia o incremento em 0,02 µg/dL e no segundo, o impacto era maior, o IMC diminuía em 17,98 µg/dL a percentagem e 10,15 µg/dL a AUC. Para a percentagem, a jornada de 8 horas (p<0,001) acrescentava 4,4 pontos percentuais.

O tempo de instituição (p=0,02) e uso de anticoncepcional também interferiram na AUC. Para cada ano a mais de tempo de instituição, a AUC aumentava sua área em 1,31 e o uso de anticoncepcional reduzia em 99,55 a AUC.

A AUC_1 sofreu a influência da idade (p=0,02) e do uso de anticoncepcional (p=0,001), sendo que o envelhecimento aumentou 0,44 a AUC1, enquanto que o uso de anticoncepcional reduzia em 6,53. Houve uma diferença marginalmente significativa para a jornada de trabalho (p=0,06), de modo que verificou-se um acréscimo de 3,25 na AUC_1, para as participantes que possuíam jornada de 8 horas..

5.2.2 Desfecho Qualidade do Sono e 6SMEL

A qualidade do sono foi avaliada pelo PSQI, composta por sete componentes que fornecem um escore total. Os valores da média, desvio padrão, do índice d de Cohen e p valor segundo modelo de efeitos mistos estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18: Descritiva da qualidade do sono (PSQI), índice d de Cohen e p valor, segundo grupos antes e após intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

PSQI / Grupo	Tempo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	d cohen	p Valor
TOTAL								
GMDZ	Antes	39	8,9	3,2	4	16	0,62	0,165
	Depois	39	7,1	2,7	4	14		
Placebo	Antes	38	7,8	3,3	2	15	0,3	
	Depois	39	6,9	2,7	3	14		
C1 QUALIDADE								
GMDZ	Antes	39	1,6	0,7	0	3	0,58	0,027*
	Depois	39	1,2	0,7	0	3		
Placebo	Antes	38	1,4	0,7	0	3	0,17	
	Depois	39	1,3	0,5	1	3		
C2 - LATÊNCIA								
GMDZ	Antes	39	1,6	1,1	0	3	0,19	0,742
	Depois	39	1,4	1,0	0	3		
Placebo	Antes	38	1,3	0,9	0	3	0,34	
	Depois	39	1,0	0,9	0	3		
C3 - DURAÇÃO								
GMDZ	Antes	39	1,6	0,8	0	3	0,24	0,494
	Depois	39	1,4	0,9	0	3		
Placebo	Antes	38	1,6	0,9	0	3	0,50	
	Depois	39	1,2	0,7	0	3		
C4 - EFICIÊNCIA								
GMDZ	Antes	39	0,6	0,8	0	3	0,27	0,285
	Depois	39	0,4	0,7	0	3		
Placebo	Antes	38	0,5	0,8	0	3	0,12	
	Depois	39	0,4	0,9	0	3		

continua...

...continuação

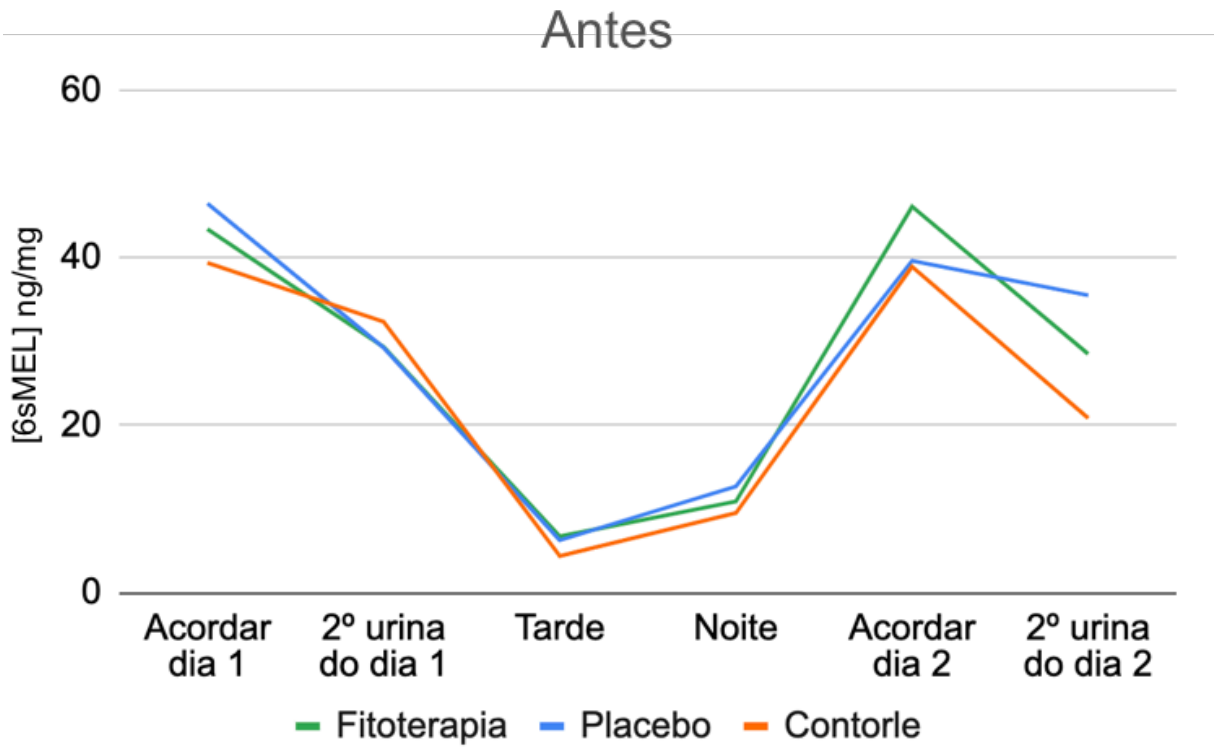
C5 - DISTÚRBIOS								
GMDZ	Antes	39	1,5	0,6	0	3	0,37	
	Depois	39	1,3	0,5	0	3		
Placebo	Antes	38	1,3	0,5	0	3	0,2	0,067
	Depois	39	1,4	0,5	0	3		
C6 - MEDICAMENTO								
GMDZ	Antes	39	0,4	0,8	0	3	0,46	
	Depois	39	0,1	0,5	0	2		
Placebo	Antes	38	0,2	0,7	0	3	0	0,224
	Depois	39	0,2	0,6	0	3		
C7 – DISFUNÇÃO DIA								
GMDZ	Antes	39	1,7	0,9	0	3	0,38	
	Depois	39	1,4	0,7	0	3		
Placebo	Antes	38	1,7	0,8	0	3	0,4	0,829
	Depois	39	1,4	0,7	0	3		

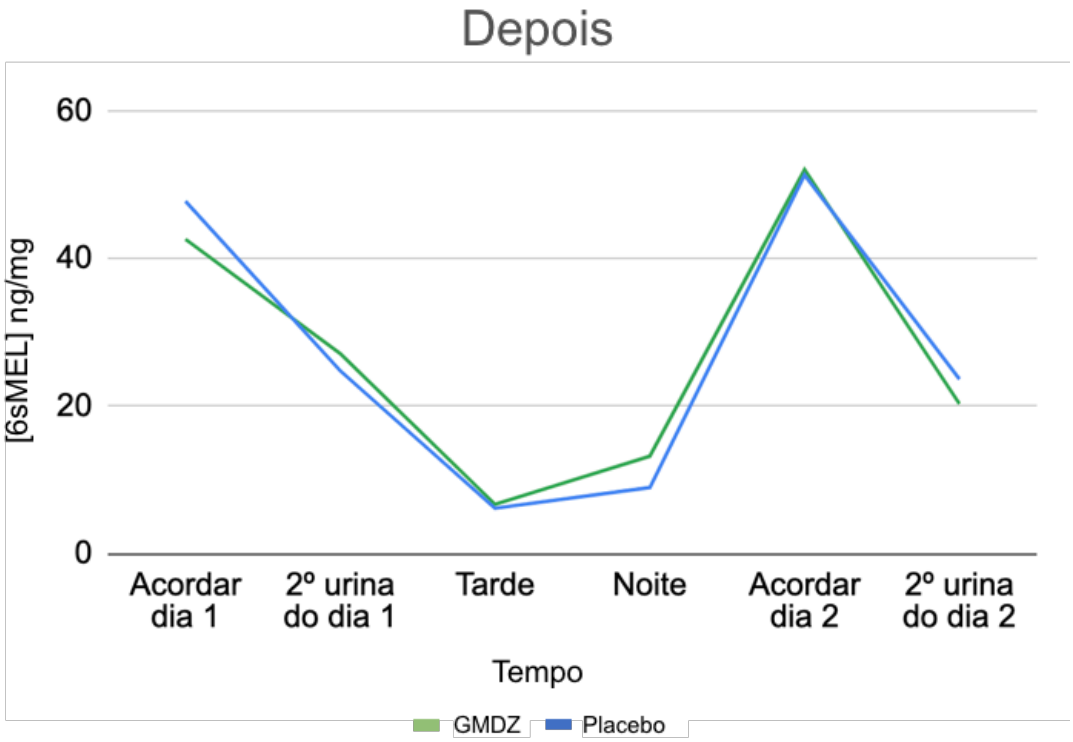
* p<0,05 segundo Modelo de efeitos mistos

Houve diferença estatística significativa apenas na qualidade subjetiva do sono (p=0,027), com redução média de -26% e médio efeito (d=0,56) para o G1, enquanto G2 não obteve efeito (d=0,1) e redução no valor de -4,4%. No escore geral do PSQI, embora houvesse manutenção da má qualidade do sono (p=0,259), houve melhora de 20% no escore e um médio efeito segundo o d de Cohen (d=0,6) no GMDZ, enquanto no placebo, houve um efeito no valor de d=0,36 e percentual de mudança de -13%, classificados como pequenos efeitos.

No desenho do estudo, optou-se por recolher amostras em quatro períodos (ao acordar, segunda urina do dia, tarde e noite) e mais duas amostras no dia seguinte (ao acordar e segunda urina da manhã). A Figura 16 mostra a secreção de 6SMEL ao longo dos dois dias. Não houve diferença estatística significativa no início incluindo-se a comparação com o controle e nem após a intervenção entre GMDZ e placebo, segundo o modelo de efeitos mistos (p=0,573).

Figura 16: Ritmo diário de secreção de 6SMEL antes e depois da intervenção, segundo os grupos. São Paulo, nov/2017 – nov/2019.





A Tabela 19 mostra os valores das médias, desvio, mediana, mínimo e máximo e p valor nos dois grupos antes e após a intervenção.

Tabela 19: Análise descritiva e p valor (Modelo Efeitos Mistos), segundo os grupos antes e após a intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Grupo	Momento	N	Média	DP	Mediana	Mín	Máx	p valor
GMDZ (G1)	**ANTES**							
	Acordar 1	40	55,6	39,0	43,4	7,9	203	
	2ªurina 1	40	47,8	65,3	29,3	3,26	392	
	Tarde	40	7,5	4,5	6,71	0,68	21,3	
	Noite	40	15,1	11,4	10,9	2,67	47,4	
	Acordar 2	40	73,4	77,5	46,1	13,2	412	
	2ª urina 2	40	44,1	60,3	28,5	1,9	356	
	DEPOIS							
	Acordar 1	40	58,3	47,4	42,6	7,53	201	
	2ªurina 1	40	38,4	44,1	26,9	3,63	237	
	Tarde	40	11,4	15,9	6,29	1,58	99,5	
	Noite	40	22,6	29,0	12,5	1,84	143	
	Acordar 2	40	68,2	57,1	52,1	3,4	259	
	2ª urina 2	40	33,0	38,0	19,5	2,24	200	
Placebo (G2)	**ANTES**							0,573
	Acordar 1	40	56,7	34,8	46,5	7,16	159	
	2ªurina 1	40	44	35,3	29,3	4,5	193	
	Tarde	40	8,38	7,8	6,27	1,96	47,5	
	Noite	40	20,1	20,4	12,7	2,33	89	
	Acordar 2	40	56,3	39,0	39,7	17,7	182	
	2ª urina 2	40	43,5	35,2	35,5	2,53	123	
	DEPOIS							
	Acordar 1	40	50,8	31,7	47,8	1,74	110	
	2ªurina 1	40	42,2	46,0	24,8	2,28	238	
	Tarde	40	10,7	14,6	6,16	1,07	70,1	
	Noite	40	18,4	24,1	8,96	1,43	122	
	Acordar 2	40	69,1	75,3	51,4	2,7	388	
	2ª urina 2	40	33,7	37,2	23,7	2,86	180	

Foi calculado o índice d de Cohen para os momentos acordar do primeiro e segundo dia por refletir o pico da 6SMEL. Para o grupo GMDZ (G1), o efeito e o percentual de aumento foram insignificantes (d=0,06 e + 5%) no dia 1 e houve pequena redução (-7%) embora com efeito não significativo (d=0,08). No Placebo

(G2) houve um pequeno efeito e percentual de redução tanto no despertar do primeiro dia (d=0,15 e -10%) quanto efeito e aumento no segundo dia (d=0,27 e 23%). Com o aumento no pico do acordar no dia 2, a curva de secreção de 6SMEL normalizada pela creatinina do placebo ficou praticamente sobreposta a curva do GMDZ.

Para a variável acordar dia 2, foi feita uma análise adicional pelo o modelo de efeitos mistos, incluindo os seguintes fatores de confusão: idade, IMC, função, fase do ciclo menstrual, uso de anticoncepcional, consumo de álcool e jornada de trabalho para verificar a influência desses fatores sobre a 6SMEL. Houve a influência da função (p=0,021) e do tempo de instituição (p=0,032); sendo que ser técnica em enfermagem reduziu em -37,07 a concentração de 6SMEL matinal e a cada ano a mais na instituição reduzia em -0,41 a 6SMEL.

5.2.3 Desfecho Ansiedade e Depressão.

A escala de ansiedade e depressão hospitalar foi o instrumento elegido para avaliar o efeito da fitoterapia sobre esses distúrbios psicológicos. Segundo o modelo de efeitos mistos houve diferença entre a escala total (HADS; p=0,035) e na depressão (p=0,03), a melhora foi obtida no grupo fitoterapia. Para a ansiedade, houve melhora nos dois grupos e por isso não houve diferença significativa (p=0,139), como mostra a Tabela 20.

Tabela 20: Média, desvio padrão, mínimo, máximo, d de Cohen e p valor (modelo de efeitos mistos), segundo os grupos antes e após a intervenção. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

HADS / GRUPO	TEMPO	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	D COHEN	*p VALOR
TOTAL								
GMDZ	Antes	39	19,5	5,3	5	28		
	Depois	38	17,6	4,6	6	30	0,57	0,035*
Placebo	Antes	39	16,4	5,6	10	28		
	Depois	39	17,0	5,7	7	30	0,12	
ANSIEDADE								
GMDZ	Antes	39	10,4	2,9	3	16		
	Depois	38	9,4	2,9	3	16	0,56	0,139
Placebo	Antes	39	8,7	3,1	5	16		
	Depois	39	8,9	3,3	2	16	0,18	
DEPRESSÃO								
GMDZ	Antes	39	9,1	3,2	1	14		
	Depois	38	8,2	2,7	2	15	0,45	
Placebo	Antes	39	7,7	3,2	3	13		0,03*
	Depois	39	8,1	3,1	3	15	0,01	

*p<0,05 Modelo de efeitos mistos.

Segundo o índice d de Cohen, o G1 com redução média de -16% no escore total, na ansiedade e na depressão e médio efeito (d=0,57) no escore total, (d=0,56) para ansiedade e (d=0,45) para depressão no pós-tratamento. Enquanto o G2 manteve o efeito insignificante, sendo (d=0,12 e -3%) no escore total, (d=0,18 e -6%) para ansiedade e (d=0,01 e -0,4%) para depressão.

5.2.4 Desfecho Meridianos.

Para avaliar os efeitos do GMDZ sobre os meridianos utilizou-se o aparelho Ryodoraku antes e após a intervenção. As médias obtidas a partir da mensuração dos pontos dos meridianos: Pulmão (P), Intestino Grosso (IG), Coração (C), Intestino Delgado (ID), Pericárdio (PC), Triplo Aquecedor (TA), Baço Pâncreas (BP), Estômago (E), Rim (R), Bexiga (BX), Fígado (F) e Vesícula Biliar (VB); foram normalizadas em uma planilha Excel disponibilizada pelo fabricante do aparelho. Esta planilha além de padronizar os valores dos meridianos (segundo lateralidade), calcula o valor médio e os limites superior e inferior; estabelecendo quais meridianos estão em desarmonia energética (excesso ou deficiência). Os valores normalizados encontram-se na Tabela 21.

Tabela 21 - Valores normalizados dos meridianos (esquerdo-E e direito-D), média e limites inferior (LI) e superior (LS), medidos pelo Ryodoraku nos grupos no início e no final do estudo. São Paulo, nov/2017 – ago/2019.

Meridiano	G1 Antes		G1 Depois		G2 Antes		G2 Depois	
	E	D	E	D	E	D	E	D
P	3,2	3,1	2,7	3,0	3,3	3,4	3,3	3,3
IG	3,2	3,2	3,0	3,2	3,5	3,5	3,3	3,3
PC	3,1	2,9	2,8	2,8	3,1	3,1	3,2	2,9
C	3,4	3,1	3,0	3,0	3,2	3,5	3,5	3,3
ID	3,2	3,1	2,9	2,9	3,2	3,5	3,1	3,3
TA	3,3	3,4	3,2	3,3	3,4	3,6	3,3	3,4
BP	3,8	3,9	3,4	3,7	3,8	3,6	3,6	3,6
E	3,6	3,5	3,1	3,3	3,2	3,3	3,2	3,1
R	2,9	2,9	2,5	2,6	2,6*	2,5*	2,4*	2,4*
Bx	3,5	3,5	3,4	3,4	3,3	3,4	3,5	3,4
VB	3,1	3,1	2,7	2,8	3,0	2,9	3,0	2,9
F	4,1*	4,3*	3,7	3,6	4,2*	3,9	4,1*	4,0*
Média	3,26		3,03		3,27		3,19	
LI	2,56		2,33		2,57		2,49	
LS	3,96		3,73		3,97		3,89	

*valores em desarmonia energética

Pela média dos valores dos meridianos não se verificou desarmonia energética em nenhum dos grupos, mas a análise individual dos meridianos permitiu identificar alterações. No início do estudo, havia desarmonia energética no meridiano do fígado (F) no G1, enquanto no grupo G2 a desarmonia foi verificada no meridiano do rim (R) em ambos os lados; no grupo G2 também se observou desarmonia no meridiano do fígado (F) porém somente do lado esquerdo. Após a intervenção, no G1 o meridiano do fígado encontrava-se em harmonia energética, enquanto no G2 a desarmonia persistiu no meridiano do rim (R) e no meridiano do fígado (F), a desarmonia se verificou em ambos os lados.

A Figura 17 mostra que o meridiano do Fígado (F) em ambos os lados do GMDZ estava acima do limite de referência, indicando que antes da intervenção o mesmo estava com um padrão de excesso de energia (Qi). E após a intervenção (Figura 18), houve uma melhora e o meridiano do Fígado retornou ao padrão de equilíbrio energético, indicando que o GMDZ contribuiu para a circulação de Qi neste meridiano.

Figura 17: Diagrama de controle dos valores representativos da energia dos meridianos, de acordo com o lado da medição pelo ryodoraku no G1 antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – nov/2019.

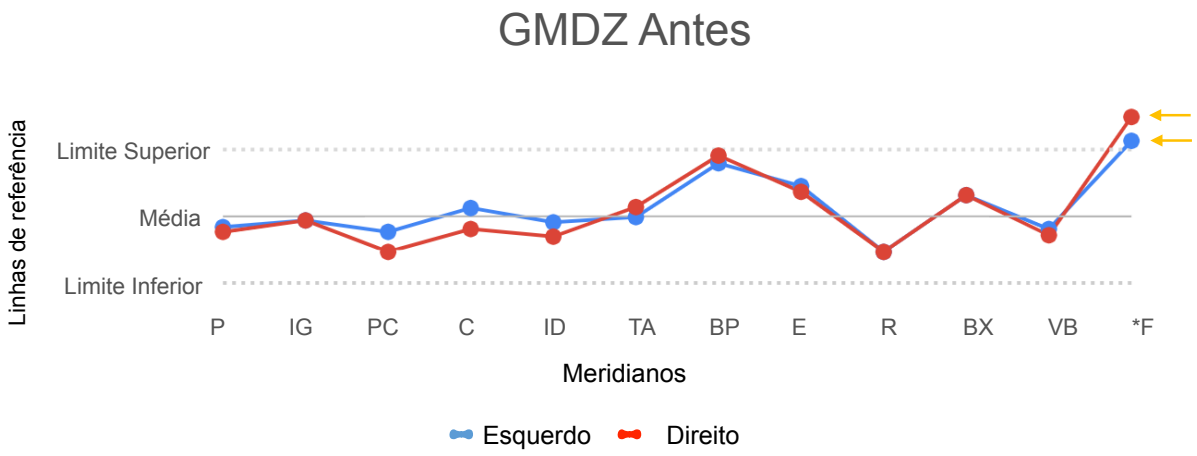
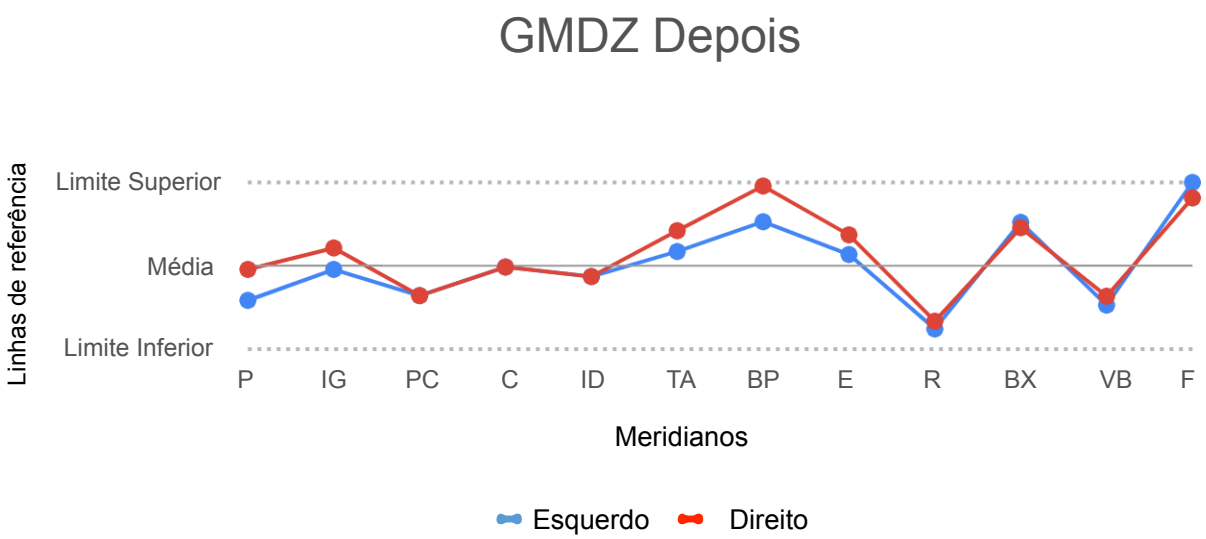


Figura 18: Diagrama de controle dos valores representativos da energia dos meridianos, de acordo com o lado da medição pelo ryodoraku no G1 depois da intervenção. São Paulo, nov/2017 – nov/2019.



Diferentemente do GMDZ, o grupo Placebo não mostrou melhora ao longo do tempo, na Figuras 19 é possível notar que o meridiano do Rim (R) estava em padrão de deficiência (abaixo do limite de referência) e o meridiano do Fígado (F) no lado esquerdo se encontrava em padrão de excesso (acima do limite). E após a intervenção, Figura 20, o meridiano do Rim permaneceu em deficiência e houve uma piora no padrão de excesso do meridiano do Fígado, pois ambos os lados apresentaram essa condição. Estes resultados indicam que o fitoterápico conseguiu promover um efeito benéfico para reestabelecer a harmonia da energia dos meridianos.

Figura 19: Diagrama de controle dos valores representativos da energia dos meridianos, de acordo com o lado da medição pelo ryodoraku no G2 antes da intervenção. São Paulo, nov/2017 – nov/2019.

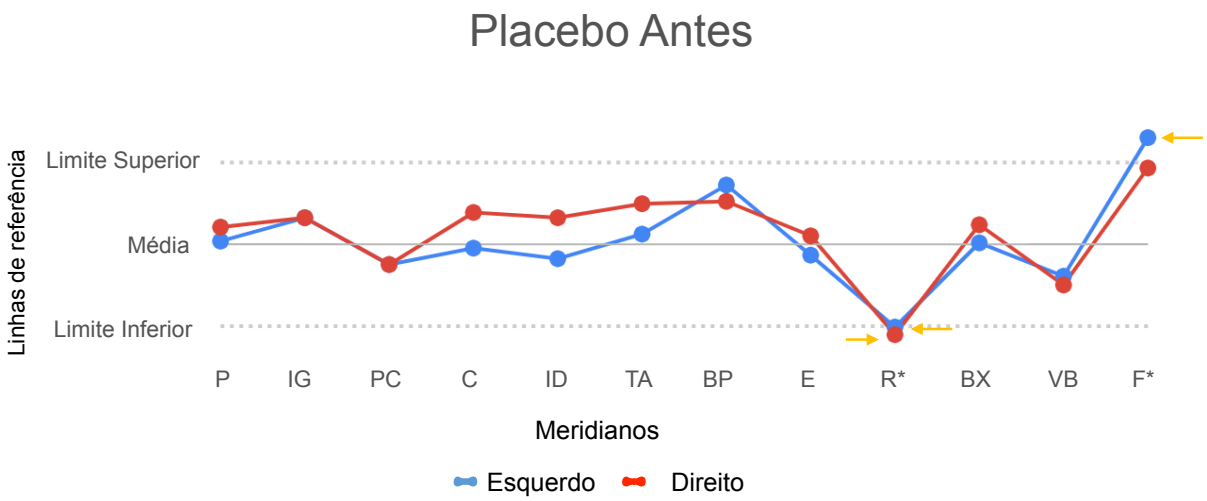
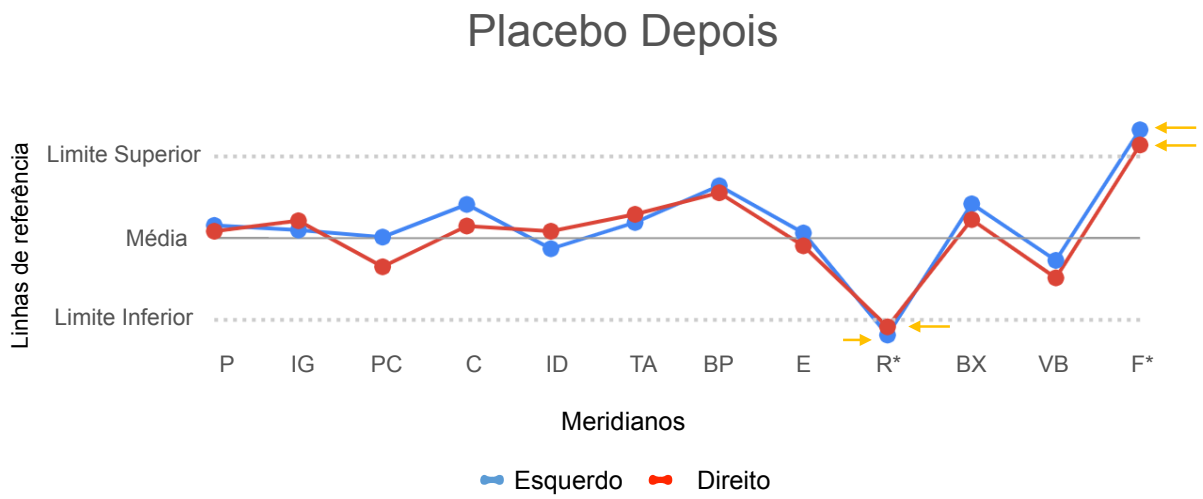


Figura 20: Representação dos meridianos (lado esquerdo e direito), com limites de referência e média do Grupo Placebo (G2) após a intervenção. São Paulo, nov/2017 – nov/2019.



Estes resultados sinalizam que o fitoterápico pode promover um efeito benéfico para reestabelecer a harmonia da energia dos meridianos.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A discussão dos resultados foi segmentada em tópicos conforme os objetivos do estudo. O primeiro tópico aborda a discussão da caracterização da amostra em relação aos dados sociodemográficos, estresse, qualidade do sono e ansiedade e depressão; seguido das correlações entre as variáveis e o último tópico contempla a discussão da intervenção.

Previamente a essa discussão será abordado o relato de efeitos adversos que ocorreram com duas participantes deste estudo. No grupo fitoterapia uma voluntária referiu náusea e cefaleia e no grupo placebo também houve um relato de palpitação e tontura. Em ambos os casos os sintomas cessaram após a interrupção do uso das cápsulas. Os efeitos adversos descritos na literatura com o uso do GMDZ são: melancolia, boca seca, insônia e irritabilidade. Porém, há três relatos de náusea em pessoas que utilizaram o GMDZ associados a antidepressivos (Yeung et al, 2014). É válido destacar que embora a participante do grupo Placebo tenha recebido apenas excipientes farmacêuticos houve o relato de sintomas adversos; na literatura esse efeito é conhecido como nocebo, no qual ocorre a antecipação de efeitos negativos associados a uma intervenção (Kristensen et al, 2018)

6.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E QUESTIONÁRIOS ESTRESSE, QUALIDADE DO SONO, ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Na definição metodológica deste estudo foi definida a participação exclusiva de profissionais do sexo feminino pela maior representatividade na enfermagem, cerca 85% no país (FIOCRUZ, 2015) e pelas diferenças hormonais que poderiam interferir nas análises do cortisol e 6SMEL.

A amostra foi composta por profissionais do turno diurno, sendo a maioria técnicas de enfermagem, algumas delas com graduação, e havia um bom número de profissionais com pós-graduação. Cerca de um terço das participantes tinha turno diurno de 12h, em média eram adultas jovens na faixa dos 30 anos e pelo menos a metade era casada.

Esses dados corroboram com o levantamento realizado no Estado de São Paulo com a equipe de enfermagem, no qual 63,1% das pessoas que trabalhavam em setor público eram do turno diurno, 77% dos participantes eram técnicos ou

auxiliares e a maioria dos enfermeiros informou que antes da graduação trabalharam como técnicos; o que pode explicar o grande número de profissionais com alta escolaridade encontrada neste estudo. A média de idade também está dentro da faixa etária mais prevalente (20,3%) de 31 a 35 anos; assim como o estado civil apresentados no levantamento da Fundação FIOCRUZ a pedido do COFEN em 2015 (FIOCRUZ, 2015).

O sobrepeso parece ser uma constante nas pesquisas com a Enfermagem, também observado no presente estudo. Em pesquisa realizada no México para identificar os fatores de risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 85% das enfermeiras apresentavam sobrepeso (Sánchez-Jiménez et al, 2019). Pires (2016), constatou que um terço dos estudantes de enfermagem de uma Universidade Federal na Bahia já apresentavam sobrepeso.

Em relação ao consumo de álcool, um terço das voluntarias relataram consumir bebida alcóolica socialmente, frequência ligeiramente inferior aos 49,8% encontrados por Junqueira (2017) que verificou o padrão de consumo em 416 trabalhadores de enfermagem de ambos os sexos a qual alerta que a dependência do álcool ou outras drogas podem comprometer a saúde e desempenho profissional, e colocar em risco a segurança do paciente.

Em relação aos questionários de estresse, a LSS foi utilizada nos critérios de elegibilidade para determinação da inserção dos indivíduos, foram excluídos os níveis extremos de estresse altíssimo e baixo estresse. A LSS é um instrumento frequente na avaliação de estresse na enfermagem devido a sua abrangência de sintomas físicos e psicológicos. Grande parte das pesquisas que a utilizam como critério de elegibilidade, adotam os níveis moderado e alto para inclusão, como adotado no presente estudo, e a maioria das participantes classificavam-se com alto nível de estresse no início do estudo.

Prado (2018), em pesquisa sobre efeitos da auriculoterapia verdadeira e placebo na redução de estresse na enfermagem encontrou média de 69,4 pontos de estresse pela LSS e Kurebayashi (2015) que avaliou o efeito da auriculoterapia na melhoria da qualidade de vida na enfermagem teve como média inicial o escore de 61,5 pontos.

Devido a característica multifatorial do estresse, optou-se por identificar a influência laboral por meio da EET, verificar a fase pelo ISSL e a estratégia de

coping mais utilizada pelo ECO com a finalidade de obter uma visão mais abrangente do estresse na enfermagem oncológica.

Segundo a EET o estresse moderado no trabalho, foi o mais prevalente, o que corrobora os achados de Andolhe et al. (2015), no qual 74,5% dos trabalhadores de unidade de terapia intensiva na cidade de São Paulo também apresentavam a mesma classificação. Costa e Martins (2011), apesar de ter observado baixos níveis (58%) na investigação do estresse em profissionais da enfermagem de Minas Gerais, constatou que os conflitos de tarefas e o poder de coerção do médico são preditores do estresse, indicando que a dificuldade de relacionamento entre a equipe multidisciplinar é uma das fontes de estresse na Enfermagem.

Como esperado, nos questionários LSS e EET, o grupo controle apresentou médias inferiores aos demais grupos GMDZ e Placebo, tornando-o estatisticamente diferente; apesar de haver semelhança entre os grupos que participaram da intervenção.

As questões mais pontuadas na EET dentre os grupos GMDZ e placebo estão relacionadas a forma de distribuição das tarefas, falta de compreensão das responsabilidades; desvalorização e falta de perspectiva de crescimento na carreira; excesso de trabalho e tempo insuficiente para execução. Tais questões refletem o descontentamento com o gerenciamento, compreensão, valorização e sobrecarga de trabalho; problemas institucionais recorrentes no âmbito da enfermagem. Estudos no Iran (Kakeman et al, 2019) e Filipinas (Labrague, McEnroe-Petitte e Tsaras, 2019) indicam que a baixa remuneração, excesso de trabalho, rotação de turno, políticas de gerenciamento e falta de autonomia são os fatores mais estressantes no trabalho e recomendam que as instituições forneçam maior suporte, educação, treinamento e desenvolvimento de melhores políticas.

Na avaliação da fase do estresse e predominância dos sintomas, todo do grupo controle foi classificado como sem estresse e por isso a discussão envolverá somente os grupos GMDZ e placebo. Em relação à fase, , quase três quartos das participantes do GMDZ e dois terços do placebo encontravam-se na fase de resistência com predomínio de sintomas psicológicos..

A fase de resistência também foi predominante na avaliação do estresse da equipe de enfermagem em hospital localizado no interior do Estado de São Paulo,

onde a prevalência da fase de resistência foi de 40% (Araújo, Domingos e Braga, 2018). Em estudo para avaliar o efeito da auriculoterapia para redução de estresse na enfermagem de um hospital de São Paulo, Kurebayashi (2012) encontrou 62,3% dos voluntários na fase de resistência antes da intervenção e assim como neste estudo, a maioria apresentava sintomas de natureza psicológica.

Segundo Lipp (2001), é na fase de resistência que o organismo busca a adaptação visando o retorno à homeostase e muitos dos sinais benéficos do estresse vistos na fase de alarme são substituídos pela sensação de desgaste e cansaço. Como a maioria dos profissionais da enfermagem nos mais variados estudos apresentam-se nesta fase, indica que o estrese crônico é prevalente nesta população e encontrar formas para lidar com o estresse é fundamental para preservar a saúde física e mental desses profissionais.

O controle foi a estratégia mais adotada como recurso para lidar com o estresse. Outros estudos que utilizaram a ECO como instrumento de avaliação do *coping* na enfermagem também encontraram maior prevalência nesta estratégia, como os achados de Silva et al. (2017) em estudo com profissionais que atuam em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva e Umann (2014) no qual 87,6% dos 129 enfermeiros de pacientes críticos e potencialmente críticos utilizaram esse recurso.

Ao utilizar o controle, as enfermeiras expressam a tendência em enfrentar o problema por meio do diálogo com demais colegas, maior engajamento no trabalho e aumento na motivação. Em estudo qualitativo com enfermeiros oncológicos, Luz (2016), identificou duas categorias, a busca por aperfeiçoamento profissional e pessoal e busca por apoio na equipe de saúde que se assemelham ao controle como estratégias adotadas; a outra categoria foi a negação e resignação equivalente ao fator de esquiva da ECO. De forma semelhante, Gillman et al. (2015) em revisão sistemática para identificação das estratégias individuais e organizacionais para lidar e promover resiliência em enfermeiros oncológicos e paliativos descreveu que apesar não haver consenso sobre quais são as estratégias mais eficazes, destacam-se as características de controle: conexão com a equipe de trabalho, treinamento para desenvolver habilidades que auxiliem no controle do estresse e aprender com as experiências como forma de preparar e manter o bem-estar psicológico da enfermagem.

Em relação à qualidade do sono, o grupo controle apresentou boa qualidade pelo PSQI; os demais grupos fitoterapia e placebo foram classificados como má qualidade de sono. Nos componentes qualidade, latência e distúrbios de sono o GMDZ obteve os maiores escores, indicando que essas participantes possuíam mais alterações de sono. Em metánalise, Zeng et al. (2019), buscou examinar a prevalência da má qualidade de sono em profissionais da enfermagem e por meio da revisão de 53 publicações concluiu que em 61% dos estudos constataram a má qualidade de sono (7,13 pontos) e ainda os mesmos componentes deste estudo foram os mais pontuados, indicando que as pessoas que participaram da intervenção possuem características correspondentes à realidade da enfermagem em escala mundial.

Houve uma alta prevalência de ansiedade e depressão nos grupos que participaram da intervenção, sendo maior do grupo GMDZ que no placebo. A HADS também foi utilizada por Schimidt, Dantas e Marziale (2011) para avaliar profissionais de enfermagem do bloco cirúrgico de hospitais localizados na cidade de Londrina, Paraná que que adotou a escala devido a fácil compreensão, rapidez na aplicação e ressalta que apesar de ser proposta inicialmente para pacientes, pode ser aplicada em diversos contextos. Nesse estudo, a prevalência de ansiedade (31,3%) e depressão (24,2%) nos profissionais de enfermagem foram consideravelmente menores que a deste estudo com profissionais que atuam na oncologia.

Bardaquim (2019), investigou as características do trabalho dos profissionais de enfermagem de um hospital do município de São Carlos, São Paulo com relação a variáveis semelhantes à deste estudo. Foram utilizadas a escala de HADS, a EET e cortisol capilar para verificar a prevalência e possíveis associações; como resultado encontrou menor frequência de ansiedade de 44,51% e depressão de 24,39%, mais da metade (56,7%) apresentaram estresse e em 47,8% dos participantes, o nível de cortisol estava acima dos limites de referência.

Os resultados do presente estudo são semelhantes aos de Ribeiro et al. (2015) que investigou 226 trabalhadores de enfermagem de um hospital universitário do Paraná, destes 68,1% apresentavam ansiedade e um número expressivo 81,8% apresentavam depressão.

Segundo definições da Organização Mundial de Saúde, a depressão pode ser caracterizada por tristeza, perda de interesse, sentimentos de baixa estima, distúrbios de sono ou apetite e baixa concentração; podendo inclusive afetar o desempenho no trabalho. E os transtornos de ansiedade compõem um grupo de alterações mentais que são caracterizados por sentimentos de ansiedade e medo. A alta proporção de ansiedade e depressão encontradas neste estudo refletem a alta prevalência na população brasileira. A OMS ainda destaca que o Brasil é o país com a maior prevalência de ansiedade (9,3%) e depressão (5,8%) na América Latina, esses dados alarmantes ressaltam a importância de intervenções que visam combater os transtornos psicológicos (OMS, 2017).

6.2 CARACTERIZAÇÃO CORTISOL e 6SMEL

A quantificação do cortisol tem sido utilizada como um marcador biológico do estresse por ser um dos produtos finais do eixo HPA, é considerado como um parâmetro importante do estresse crônico e seus efeitos deletérios. Apesar de responder também em situações de estresse agudo, as alterações no ritmo circadiano desse glicocorticoide, principalmente do cortisol da manhã (*cortisol awakening response*/CAR) tem sido descrita para avaliar a reatividade do eixo, antecipação ou preparação para atividade e associadas a distúrbios como insônia e depressão (Elder,2014). O CAR é definido como o aumento na secreção de cortisol ao longo dos primeiros 30-45 minutos após o despertar da manhã; geralmente é mensurado pelas médias das amostras de saliva, coletadas na residência do voluntário, em dois dias consecutivos e pode ser expresso por meio do cálculo de incremento, percentagem, área sob a curva total e primeira área sob a curva (Stalder et al., 2016).

As participantes deste estudo apresentaram secreção diária média de 253,6 a 283,6 µg/dL de cortisol (AUC) de forma semelhante ao encontrado por (Coelho, 2016) em profissionais da enfermagem de um hospital universitário em São Paulo que obtiveram média de 203,97 µg/dL. No mesmo estudo foram calculados o incremento (0,2 µg/dL) e o percentual de aumento (82%) que se assemelham aos valores iniciais do incremento no grupo placebo (0,22 µg/dL), mas são superiores

aos do controle (0,09 µg/dL) e inferiores ao grupo GMDZ. Em relação aos percentuais a média é bem inferior ao grupo fitoterapia e placebo considerados estressados e superior ao grupo controle.

Em revisão, Clow et al. (2004) descreveu os valores de percentual de aumento (50-156%) e incremento (0,32 µg/dL) em indivíduos adultos saudáveis considerando os primeiros 30 minutos após acordar. O mesmo horário de coleta foi estabelecido na metodologia deste trabalho e tomando como base os valores de referência descritos acima é possível notar que as participantes do grupo GMDZ apresentavam valores superiores tanto no incremento (0,35 µg/dL) quanto no percentual (225%), indicando uma desregulação, caracterizada por hiperresponsividade do eixo HPA.

A literatura descreve associação significativa entre o padrão de aumento de CAR/ hiper-reatividade do eixo HPA com o estresse ocupacional no modelo de esforço e recompensa (Eddy et al, 2018) a depressão (Joseph e Golden, 2017) o que corrobora com os achados deste estudo, pois as participantes do GMDZ também apresentaram maior frequência de depressão e escores de estresse quando comparada aos demais grupos.

Em relação aos valores médios da 6SMEL ao longo do dia, os três grupos foram considerados semelhantes, sugerindo um ajuste fisiológico no padrão da 6SMEL nos indivíduos estressados Em estudo prospectivo (1996-1999), foram analisadas amostras da primeira urina da manhã de 1343 enfermeiras saudáveis para verificar a associação entre IMC e melatonina em trabalhadores de turno noturno, verificou-se que indivíduos obesos (IMC>30 Kg/m^2) apresentavam médias significativamente menores (34ng/mg de creatinina) que indivíduos com peso normal (IMC<20Kg/m^2) que obtiveram média de 50ng/mg (Ramin et al, 2015). No presente estudo, as médias ao acordar dos dois dias nos três grupos foram semelhantes às das enfermeiras saudáveis com peso normal, apesar de apresentarem sobrepeso.

6.3 CORRELAÇÕES

Para observar o comportamento das variáveis de estresse, ansiedade e depressão avaliado por meio das escalas psicométricas foi aplicado o teste de correlação que evidenciou associações fracas positivas entre o LSS, EET, HADS e PSQI, o que apesar de estatisticamente diferentes de zero, fragiliza assumir que os

maiores níveis de estresse também apresentavam mais estresse no trabalho, ansiedade, depressão e pior qualidade de sono

Em estudo com 997 enfermeiros expatriados na Arábia Saudita foram encontradas associações entre insatisfação com a carga de trabalho, ansiedade, depressão moderada/severa e estresse; e entre os mesmos domínios da depressão e insatisfação com a equipe de trabalho (Saquib et al., 2019). Embora tenham utilizado a *Depression Anxiety Stress Scales*/DASS-21, a EET também apresenta itens de carga de trabalho e relação com colegas de trabalho.

Em uma análise que incluiu a quantidade de horas de sono por dia, 1 em cada 6 enfermeiros dormiam insuficiente número de horas, menos de 5 horas por dia; 13% apresentavam depressão severa e houve uma correlação negativa bidirecional entre sintomas depressivos e horas dormidas, indicando que a má qualidade de sono aumentava a chance de depressão nessa população (Ibrahim et al., 2019).

A associação entre o estresse, sono e distúrbios psicológicos já era esperada, pois a enfermagem tem sido reconhecida como uma profissão altamente estressante, com alta prevalência de estresse crônico e *burnout* que pode levar aos transtornos de sono e de humor, bem como a ansiedade e a depressão. As condições de trabalho, com alta carga, longas jornadas e problemas de relacionamentos interpessoal são os fatores mais citados como preditores do estresse e problemas associados (Huang et al., 2018).

Porém, o mesmo não ocorreu com as escalas de estresse utilizadas no presente estudo e o cortisol. Contrariando os estudos de Tavares et al (2017), que verificaram associação entre o cortisol noturno e recompensa psicossocial em policiais militares e o de Fernández-Sánchez et al (2017) que observaram associação entre o cortisol (30 minutos após acordar e noite) e altos escores no inventário de *Burnou*t de Maslach em profissionais da saúde de unidades paliativas. Tais diferenças podem ser decorrentes de constructos diferentes dos instrumentos psicométricos, assim como do método de análise utilizado neste estudo.

Também não houve associação entre o cortisol, 6SMEL e o PSQI. Há relatos na literatura de má qualidade de sono, baixos níveis de melatonina e elevados níveis de cortisol em pacientes recém diagnosticados com câncer de pulmão quando comparados à indivíduos saudáveis (Chang W, Lin, 2017). Melhora na qualidade do sono segundo PSQI e aumento na excreção de 6SMEL em mulheres obesas com

menopausa após intervenção na dieta (Yang et al, 2020). Porém, Ito et al (2013) também não encontrou correlação entre melatonina salivar e o PSQI em mulheres jovens japonesas e Li, Gao e Liu (2019) não observou correlação entre a qualidade de sono, estresse, cortisol e melatonina em trabalhadores de uma refinaria na China. No entanto, assim como no presente estudo, os altos níveis de estresse estavam associados a má qualidade de sono.

Como visto na literatura, não há um consenso sobre a relação entre PSQI, 6SMEL e cortisol. Mas é necessário enfatizar que já foi estabelecida uma relação entre melatonina e câncer, e por isso, em pacientes oncológicos, a alteração nos níveis da MEL é esperada.

6.4 DESFECHO INTERVENÇÃO

O GMDZ foi eficaz na redução do estresse ocupacional e níveis de estresse, conseguiu restaurar os parâmetros de normalidade do cortisol, melhorar a qualidade do sono e reduzir a depressão e escore total da HADS. E embora não foi tenha sido observada diferença significativa para a ansiedade, houve uma melhora no grupo que recebeu o fitoterápico. No grupo GMDZ, 27% das participantes não apresentavam mais sinais de ansiedade, enquanto no grupo Placebo a proporção de ansiosos se manteve constante.

A eficácia do GMDZ para depressão já vem sendo descrita na literatura, pois é o principal fitoterápico utilizado no Oriente para tratar esse tipo de distúrbio. O GMDZ apresentou resultados semelhantes ao da fluoxetina em pacientes com depressão após acidente vascular encefálico e ao citalopram para sintomas depressivos, em ambos os ensaios clínicos utilizou-se a escala de Hamilton na avaliação (Yeung et al, 2014). No presente estudo, houve uma diferença significativa entre os dois grupos, sendo que no grupo GMDZ a prevalência de depressão reduziu 30% e no grupo placebo a redução foi menos expressiva de 7,5%.

A resposta fisiológica ao estresse resulta em aumento do cortisol circulante e o excesso de cortisol também é encontrado em pacientes com ansiedade e depressão. As vias serotoninérgicas e o sistema GABA são importantes na regulação dessa resposta. Em estudo em animais, o GMDZ obteve resultados ansiolíticos semelhantes ao padrão ouro diazepam e buspirona, sendo que o

mecanismo de ação atribuído ao fitoterápico está relacionado à modulação dos receptores de serotonina (5-HT1A) e GABA (GABAA) (Chen et al, 2018) que podem justificar redução na prevalência da ansiedade no grupo GMDZ.

A modulação das vias GABAérgicas e serotoninérgicas pode não só estar relacionada a melhora na ansiedade, como também na depressão e estresse das participantes, pois é possível que essas vias modulem a resposta do SNS e do eixo HPA resultando na redução do cortisol observada nas participantes após a intervenção.

A melhora observada por meio das escalas LSS, EET e HADS também podem estar relacionadas á ação do GMDZ na via glutamatérgica, por meio dos receptores de NMDA no córtex frontal e hipocampo. O excesso de glutamato nessas regiões cerebrais está associado aos comportamentos depressivos e a regulação das subunidades NR1, NR2A e NR2B dos receptores de NMDA promovida pelo GMDZ reduziu consideravelmente os níveis de glutamato, revertendo o estresse crônico induzido e o comportamento depressivo em ratos (Lou et al, 2010).

Os componentes da fórmula utilizada possuem parte dos princípios ativos descritos na literatura e a ação desses biocomponentes auxiliam na compreensão do funcionamento do GMDZ.

A ação glutamatérgica pode ter relação com o fruto da jujuba, Da Zao (*Ziziphus jujube*) que possui como princípio ativo a Jujubosida A que age no hipocampo reduzindo a concentração do glutamato (Shergis et al., 2017). Os demais componentes do GMDZ também induzem efeitos que contribuem na redução do estresse e podem ter contribuído para os resultados positivos encontrados neste estudo. Os componentes quercetina, luteolina e apigenina presentes no trigo, Fu Xiao Mai podem explicar a regulação do eixo HPA pelas vias serotoninérgicas (Mukundam, Phulen, Swarnamoni, 2014).

Estudos demostram que o extrato de alcaçuz ou Gan Cao (Glycyrrhiza uralensis) possui a capacidade de aumentar a secreção do hormônio adrenocorticotrófico nas adrenais assim como de hormônio liberador de corticotrofina na pineal e vasopressina no córtex das adrenais (Yeung et al., 2014), resultando em aumento do cortisol circulante e excretado na urina em pacientes com Síndrome de Addison. Porém em indivíduos saudáveis a elevação sérica do cortisol não é observada, indicando que nesses indivíduos o sistema de feedback é

importante para regulação dos níveis de cortisol. Tal regulação pode ser explicada pela interferência do alcaçuz nas isoenzimas 11ß-HSD_1 e 11ß-HSD_2, responsáveis pelo metabolismo do cortisol. A 11ß-HSD_1 está presente no fígado, tecido adiposo e músculos, sua função principal é converter a cortisona em cortisol, ativando esse glicocorticoide. Por sua vez a 11ß-HSD_2 oxida o cortisol transformando-o novamente em cortisona, principalmente nos rins (Methlie et al, 2011). É possível que a redução nos níveis do cortisol tenha sido promovida pelo aumento na atividade da 11ß-HSD_2 nos indivíduos que tomaram o fitoterápico restaurando assim os níveis desse glicocorticoide.

Embora estudos indiquem que os glicocorticoides induzem mudanças nos níveis de melatonina, em situações de estresse crônico em animais a redução da corticosterona está associada a diminuição de MEL plasmática e da atividade da enzima arilalalquilamina N-acetiltransferase (AANAT), responsável pela conversão da serotonina na molécula precursora da MEL, N-acetilserotonina (Meneses-Santos et al., 2018). E ainda, que a melatonina possui a função de sincronizar o ritmo circadiano em humanos e sua a dessincronização resulta em distúrbios de sono (Amaral e Cipolla-Neto, 2018).

Neste estudo não foram observadas alterações nos níveis de excreção de 6SMEL ou melhora na qualidade do sono geral medido pelo PSQI. Uma possível hipótese para esses resultados pode ser a influência da iluminação ao dormir. A produção da MEL ocorre somente no escuro total e a presença de iluminação artificial como luz da televisão ou celular já são suficientes para interferir na síntese desse hormônio (Cipolla-Neto e Amaral, 2018). Foi recomendado e reforçado às participantes que dormissem totalmente no escuro, porém esta condição não é uma variável de fácil controle em ambiente domiciliar, pois envolve mudanças na rotina da casa e a colaboração dos integrantes da família. Assim, é provável que a luz tenha sido um fator interveniente nesse estudo.

Outro ponto importante a ser destacado foi a variabilidade de horário ao dormir e ao acordar. Haviam indivíduos que despertavam antes das 3 horas da manhã, horário de pico de produção da MEL e pessoas que despertavam às 10 horas; assim como houveram relatos de dormir ás 21 horas e ás 1:30 horas da manhã em ambos os grupos de estudo. Essa variabilidade dificulta a padronização e observação mais detalhada do comportamento da 6SMEL, que poderia ser

minimizada pela coleta da urina de 24 horas e alicotagem da urina por períodos (Mahlberg et al., 2006).

A maneira de coletar a urina de 24h dificultou a adesão das participantes e foi preciso trabalhar com amostras por período, devido às características da rotina da enfermagem onde o tempo é escasso, o volume de trabalho é alto aliada à dificuldade na logística de armazenagem dos frascos pré e pós coleta. Outras pesquisas na área da enfermagem também utilizaram a coleta da urina da manhã e demonstraram ser um parâmetro viável. Em estudo de caso-controle com enfermeiras na pós-menopausa dos Estados Unidos, a primeira urina da manhã foi coletada para avaliar a relação entre a MEL e o risco de desenvolver câncer de mama (Devore et al, 2018). McMullan et al (2017) utilizaram a urina da manhã e encontraram associação entre a redução nos níveis 6SMEL normalizada pela creatinina com o risco de enfarte do miocárdio em enfermeiras.

Por fim, é possível que a equipe de enfermagem com estresse crônico já estivesse ajustada fisiologicamente em relação aos níveis de 6SMEL, pois, a média de 6SMEL foi semelhante a dos indivíduos considerados sem estresse e aos profissionais de enfermagem considerados saudáveis no estudo de Ramin et al (2015).

Apesar de fisiologicamente ajustadas, as participantes deste estudo mantiveram a classificação de má qualidade do sono segundo o PSQI e apenas no componente qualidade subjetiva do sono o GMDZ foi superior ao placebo, indicando que a percepção de sono melhorou nas integrantes do grupo fitoterapia.

Cabe ressaltar que o GMDZ não é o fitoterápico recomendado para o tratamento de distúrbios de sono. Em metanálise Zhang et al. (2019) verificou a efetividade da fitoterapia chinesa no tratamento de insônia primária e concluiu que essa terapia é superior ao placebo e dentre os fitoterápicos listados no estudo não houve menção ao GMDZ. Os fitoterápicos mais utilizados na Medicina Chinesa para o tratamento da insônia são o Suan Zao Ren Tang e o Xiao Yao San que possuem sua eficácia comprovada para o tratamento da insônia descritos em metanálise de Singh e Zhao (2017) e Li et al. (2019). Esses fitoterápicos tratam as síndromes da MTC associadas à insônia: hiperatividade do elemento fogo, no qual está contido o meridiano do Coração (Xin), devido a deficiência do Yin, à desarmonia entre o Xin e o meridiano do Rim (Shen), ao fogo de Fígado (Gan) e a desarmonia entre Baço-

Pâncreas (Pi) e Estômago (Wei) (Singh e Zhao, 2017). Portanto, a não indicação terapêutica do GMDZ na literatura para tratamento de alterações do sono pode ser uma possível explicação para os resultados relacionados ao sono no presente estudo.

Segundo os princípios da MTC, o GMDZ é indicado para nutrir o meridiano do Coração (Xin), que além do papel de circular o sangue possui a característica de reger as emoções; tranquilizar a Mente (Shen), responsável pelos processos cognitivos; regular a função dos meridianos do Baço-Pâncreas, Estômago, Fígado e Vesícula Biliar (Jiao Médio), relacionados ao sistema gastrointestinal; e harmonizar a energia do meridiano do Fígado (Gan), relacionado à circulação de energia (Qi) e distúrbios menstruais (Yeung et al.,2014).

Durante o estresse crônico, esses são os principais meridianos e sistemas em desequilíbrio de energia (Qi); as alterações no Xin promovem palpitação, HAS e labilidade emocional; o desequilíbrio do Shen manifesta-se com esquecimento e falta de concentração; a desarmonia no Jiao Médio desencadeiam os sintomas gastrointestinais, alteração de apetite, gastrite e diarreias matinais e a subida de Qi do Fígado (Gan) promove dores musculares, irritabilidade e tensão pré-menstrual.

O Ryodoraku foi utilizado para mensurar a energia dos meridianos e fornecer mais informações que justificassem os efeitos do GMDZ. Na avaliação inicial do grupo fitoterapia, o Ryodoraku indicou um padrão de excesso para o meridiano do Fígado, possivelmente relacionada à estagnação de Qi do Gan e após a intervenção, o padrão energético deste meridiano voltou ao padrão de normalidade; indicando que o GMDZ foi capaz de circular a energia deste meridiano.

No grupo Placebo por sua vez, havia no início segundo o Ryodoraku, excesso na energia do Gan caracterizado pela média acima do limite no membro superior esquerdo e um padrão de deficiência no meridiano do Rim bilateralmente. Ao final da intervenção houve a manutenção do padrão de deficiência do Rim e piora no padrão de excesso do Gan, visto que ambos os lados apresentaram alteração.

Segundo a visão da MTC, as participantes do grupo Placebo apresentavam mais desarmonias nos padrões energéticos, podendo ser explicada pela lei da geração da teoria dos cinco elementos. O elemento água, no qual está contido o Rim é mãe do elemento madeira que contém o Fígado; e segundo a lei da geração a água nutre a energia da madeira, ou seja, se há deficiência no meridiano do Rim a

nutrição da energia Yin do meridiano do Fígado pode ser insuficiente e a falta do Yin do Gan gera a subida de Yang deste meridiano (Wang e Zhu, 2010), evidenciada pelo padrão de excesso identificado pelo Ryodoraku. Possivelmente as participantes deste grupo apresentavam mais sintomas de cansaço, esgotamento físico, problemas sexuais que estão associados à deficiência de energia do Rim; assim como explosões de fúria, cefaleia, dores e tensões musculares característicos da subida de Yang do Fígado.

Para o grupo GMDZ, a subida de Yang do Fígado pode não estar relacionada à deficiência do Yin deste meridiano; visto que a energia dos demais meridianos estavam dentro dos padrões de normalidade.

É possível esboçar um paralelo entre as Medicinas Oriental e Ocidental e especular que a subida de Yang do Fígado na MTC possa ser equivalente ao aumento de cortisol observado no início do estudo. As funções do Gan na MTC envolvem o armazenamento de sangue e abrigar a alma etérea (Hun) responsável pela pró-atividade (Kurebayashi, 2013). De forma análoga ao Hun, o CAR, como descrito anteriormente, é visto como motivador que nos prepara para a atividade e assim como o Gan, o cortisol influencia nos distúrbios menstruais como a Síndrome Pré-menstrual (Huang et al., 2015). Sendo assim a restauração na harmonia do meridiano do fígado pelo GMDZ poderia ser vista sob a ótica Ocidental como o retorno aos padrões de normalidade do CAR.

Em relação às limitações e pontos a serem fortalecidos neste estudo podem ser incluídos o número de participantes, a amostra inicial estipulada era de cem participantes e aumentar a aderência ao estudo é um desafio que precisa ser superado para aumentar a consistência dos resultados. Ainda, é possível que a inclusão de um grupo controle de participantes com o mesmo nível de estresse pudesse ter trazido mais informações a respeito do placebo.

Talvez com um tempo maior de intervenção poderiam ter sido observados mudanças mais significativas nos biomarcadores e na qualidade do sono. Assim como poderia ter sido adotada a coleta da urina de 24 horas para melhor observação do comportamento da 6SMEL ou incluir a quantificação da melatonina salivar auxiliariam na compreensão dos possíveis efeitos do GMDZ sobre esse hormônio.

As participantes poderiam ter sido acompanhadas e avaliadas após o término da intervenção (f*ollow-up*) para estimar o tempo de duração dos benefícios promovidos pelo GMDZ e por fim, poderiam ter sido incluídos profissionais de outras especialidades da enfermagem para maior extrapolação dos dados.

.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Os resultados mostraram que a fitoterapia chinesa com o GMDZ foi mais eficaz do que o placebo para redução dos níveis de estresse (LSS), para o estresse ocupacional (EET), para a ansiedade e depressão (HADS); restaurou os padrões de normalidade do cortisol da manhã e da energia do meridiano do Fígado na equipe de enfermagem oncológica. Porém, não foram observadas alterações na qualidade do sono (PSQI) e nos níveis de 6SMEL indicando que uma intervenção mais prolongada poderia contribuir de forma mais contundente para a compreensão dos possíveis efeitos do GMDZ sobre essas variáveis. Além disso, as dificuldades encontradas pelas participantes na coleta de material biológico para as análises de cortisol na saliva e do 6SMEL na urina, sugerem a necessidade de escolha de outra metodologia para a análise do cortisol e melatonina.

Os achados deste estudo contribuem para fortalecer as evidências sobre a fitoterapia chinesa bem como auxiliar na divulgação e difusão dessa técnica. Bem como ampliar o conhecimento acerca da visão da Medicina Tradicional Chinesa no contexto do estresse crônico ocupacional; colaborando com evidências que demonstrem quantitativamente a influência dos meridianos na sintomatologia do estresse e de sua regulação por meio da fitoterapia.

Para que os resultados deste estudo possam ser estendidos e confirmados é necessário que mais pesquisas sejam feitas utilizando o GMDZ em populações diferentes e com um número maior de participantes.

E por fim, por meio desse estudo foi possível observar a promoção do bem-estar físico e mental dos profissionais da enfermagem. Trabalhadores que enfrentam desafios diários, alta carga emocional e mesmo assim se esforçam para fornecer assistência de excelência, humanizada com suporte e acolhimento aos familiares e pacientes oncológicos.

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

Adib-Hajbaghery M, Abasi A, Rajabi-Beheshtabad R. Whole body massage for reducing anxiety and stabilizing vital signs of patients in cardiac care unit. Med J Islam Repub Iran. 2014.17;28:47.

Agorastos A, Nicolaides NC, Bozikas VP, Chrousos GP, Pervanidou P. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. Front Psychiatry. [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 03]; 28(10):1-28. Avaliable from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997541/DOI:10.3389/fpsyt.2019.01003.

Alvim NAT, Ferreira MA, Cabral IE, Filho AJA. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. Rev Latino-am. Enferm. [Internet]. 2006 June [cited 2020 Mar 02] ; 14(3):316-323. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692006000300003&lng=en.DOI: 10.1590/S0104-11692006000300003.

Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch Endocrinol Metab. 2018 Aug [cited 2020 Mar 03]; 62(4):472-479. Available from:https://europepmc.org/article/med/30304113.DOI:10.20945/2359399700000066.

Andolhe R, Barbosa RL, De Oliveira, EM, Costa ALS, Padilha KG. Estresse, coping e burnout da equipe de enfermagem de unidades de terapia intensiva: fatores associados. Rev Esc Enferm USP. [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Mar 02] ; 49 (spe):58-64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342015000700058&lng=en.DOI:10.1590/S0080-623420150000700009.

Araújo JS, Domingos TS, Braga EM. Auriculoterapia para o estresse da equipe de enfermagem na média complexidade hospitalar. Rev enferm UFPE. 2018 [cited 2020 Mar 03]; 12(2):371-8. Available from: https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/230573/27835.DOI:10.5205/1981-8963-v12i2a230573p371-378-2018.

Bawa P, Pradeep P, Kumar P, Choonara YE, Modi G, Pillay V. Multi-target therapeutics for neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. Drug Discov Today [Internet]. 2016 aug [cited 2020 Mar 03]; 21(12):1886-1914. Avaliable from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644616302884.DOI: 10.1016/j.drudis.2016.08.001.

Bardaquim, V. A. Ansiedade, Depressão, Estresse e níveis de cortisol capilar em trabalhadores de enfermagem do serviço hospitalar. 2019. 160 p. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; 2019.

Bertolazi AN. Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh. [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consolidado de Normas da COFID (Versão IV). Brasília; 2013.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 21, de 25 de abril de 2014. Disposição sobre a fabricação e comercialização de produtos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC). Diário Oficial da União 28 de abril 2014; Seção 1b.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 971, de 03 de Maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. In: Brasil. Ministério da Saúde. 2006. [citado 2016 fev. 11]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html.

Buckley TM, Schatzberg AF. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression - a potential biomarker? J Psychiatr Res. [Internet]. 2010 [cited 2020 Mar 03]; 44(2):69–74. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395609001447?via=ihubDOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.06.012.

Camelo SHH e Angerami ELS. Sintomas de estresse nos trabalhadores atuantes em cinco núcleos de saúde da família. Rev Latino-am Enferm. [Internet]. 2004 jan-fev [cited 2020 Mar 03]; 12(1):14-21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s010411692004000100003&script=sci_abstract&tlng=pt.DOI: 10.1590/S0104-11692004000100003.

Cavalheiro AN, Junior DFM, Lopes AC. Estresse de enfermeiros com atuação em unidade de terapia intensiva. Rev Latinoam Enferm [Internet]. 2008 [cited 2020 Mar 03]; 16(1). Available from: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n1/pt_04.pdf.DOI: 10.1590/S0104-11692008000100005

Chang WP, Lin CC. Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms to sleep quality, emotion, and fatigue levels in patients with newly diagnosed lung cancer. Eur J Oncol Nurs [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Mar 03] ;29:79-84. Available from: https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(17)30149-7/fulltext.DOI:10.1016/j.ejon.2017.05.008.

Chen HS, Gu LJ, Yang YX, Guo JY. GABA and 5-HT Systems Are Involved in the Anxiolytic Effect of Gan-Mai-Da-Zao Decoction. Front Neurosci [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Mar 03]; 22;12:1043. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.01043/full.DOI:10.3389/fnins.2018.01043.

Chida Y, Steptoe A. Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. Biol Psychol [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 02]; 80(3):265-78. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030105110800220 2?via=ihub. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2008.10.004.

Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. J Pineal Res [Internet].2014 May [cited 2020 Mar 02]; 56(4):371-81. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12137.DOI: 10.1111/jpi.12137.

Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. Endocr Rev [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Mar 02];39(6):990-1028. Available from: https://academic.oup.com/edrv/article/39/6/990/5094958.DOI: 10.1210/er.2018-00084.

Coelho DP. Influência dos mediadores biológicos e psicológicos de estresse crônico no desempenho cognitivo de profissionais de enfermagem. [Dissertação]. São Paulo. Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2016.

Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F, The awakening cortisol response: methodological issues and significance. Stress. 2004; 7:29–37.

Costa DT e Martins MCF. Estresse em profissionais de enfermagem: impacto do conflito no grupo e do poder do médico. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Mar 02];45(5): 1191-1198. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000500023&lng=en.DOI: 10.1590/S0080-62342011000500023.

Couto-Moraes R, Palermo-Neto J, Markus RP. The immune-pineal axis: stress as modulator of pineal gland function. Ann N.Y. Acad Sci [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 02]; 1153:193–202. Available from: https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2008.03978.x.DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03978.x.

Darragh M, Yow B, Kieser A, Booth RJ, Kydd RR, Consedine NS. A take-home placebo treatment can reduce stress, anxiety and symptoms of depression in a non-patient population. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Mar 02]; 50(9):858-65. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0004867415621390?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub=pubmed. DOI:10.1177/0004867415621390.

Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. Neuroimage [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Mar 02];47(3):864-71. Available from:https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053-8119(09)00583-7.DOI:10.1016/j.neuroimage.2009.05.074.

Devore EE, Warner ET, Eliassen AH, Brown SB, Beck AH, Hankinson S et al. Urinary Melatonin in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk According to Melatonin 1 Receptor Status. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 Mar 03]; 26(3):413-419. Available from: https://cebp.aacrjournals.org/content/26/3/413.long.DOI:10.1158/1055-9965.EPI-16-0630.

Dhabhar FS. The short-term stress response - Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. Front Neuroendocrinol [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Mar 02]; 49:175-192. Available from :https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302218300293?via=ihub. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.03.004.

Diederich S, Quinkler M, Burkhardt P, Grossmann C, Bähr V, Oelkers W. 11 - Hydroxysteroid-dehydrogenase isoforms: tissue distribution and implications for clinical medicine. Eur J Clin Invest. 2000; 30 (Suppl. 3): 21–27.

Doria MDS, Lipp MEN e Silva DF. O Uso da Acupuntura na Sintomatologia do Stress. Psicol Ciênc Prof [Internet]. 2012. [cited 2020 Mar 02];32(1):34-51. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414989320120001000 04&lng=en&nrm=iso>. DOI: 10.1590/S1414-98932012000100004.

Eddy P, Wertheim EH, Hale MW, Wright BJ. A Systematic Review and Meta-analysisof the Effort-Reward Imbalance Model of Workplace Stress and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures of Stress. Psychosom Med [Internet]. 2018Jan [cited 2020 Mar 09]; 80(1):103-113. Available from: https://insights.ovid.com/crossref?an=00006842-201801000-00014.DOI:10.1097/PSY.0000000000000505.

Fernandes JD, Ferreira SL, Albergaria AK, Conceição FM. Saúde mental e trabalho feminino: imagens e representações de enfermeiras. Rev Latinoam Enferm. [Internet]. 2002 [cited 2020 Mar 03]; 10(2):199-206. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s010411692002000200012&script=sci_abstract&tlng=pt.DOI: 10.1590/S0104-11692002000200012.

Fernández-Sánchez JC, Pérez-Mármol JM, Blásquez A, Santos-Ruiz AM, Peralta-Ramírez MI. Association between burnout and cortisol secretion, perceived stress, and psychopathology in palliative care unit health professionals. Palliat Support Care [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Mar 03];16(3):286-297. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/palliative-and-supportive-care/article/association-between-burnout-and-cortisol-secretion-perceived-stress-and-psychopathology-in-palliative-care-unit-health-professionals/64E0FA0E57C53F0EE705A13314DAFC41.DOI:10.1017/S1478951517000244.

Finniss DG. Placebo Effects: Historical and Modern Evaluation. Int Rev Neurobiol [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 03];139:1-27. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774218300394?via=ihub. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.07.010.

FioCruz. Fundação Oswaldo Cruz & COFEN. Perfil da Enfermagem no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro; 2015a. [citado 2016 fev. 11]. Disponível em: http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/pesquisa-inedita-traca-perfil-da-enfermagem-no-brasil.

Folkman S, Lazarus RS. An Analysis of Coping in a Middle-Aged Community Sample. J Health Soc Behav. 1980; 21:219-39.

Franco DG, Markus RP. The cellular state determines the effect of melatonin on the survival of mixed cerebellar cell culture. PLoS One. [Internet]. 2014 Sep 3 [cited 2020 Mar 03]; 9(9). Available from: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0106332.DOI: 0.1371/journal.pone.0106332.

Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. Int J Psychophysiol [Internet].2009 [cited 2020 Mar 03]; 72:67–73. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167876008007940?via%.DOI:3DihubDOI: 10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014.

Gaab J, Kossowsky J, Ehlert U, Locher C. Effects and Components of Placebos with a Psychological Treatment Rationale - Three Randomized-Controlled Studies. Sci Rep [Internet]. 2019 Feb 5 [cited 2020 Mar 03]; 9(1):1421. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-018-37945-1.DOi: 10.1038/s41598-018-37945-1.

Gillman L, Adams J, Kovac R, Kilcullen A, House A, Doyle C. Strategies to promote coping and resilience in oncology and palliative care nurses caring for adult patients with malignancy: a comprehensive systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep [Internet]. 2015 Jun 12 [cited 2020 Mar 03];13(5):131-204. Available from: https://journals.lww.com/jbisrir/Abstract/2015/13050/Strategies_to_promote_coping_and_resilience_in.12.aspx.DOI: 10.11124/jbisrir-2015-1898.

Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. Front Behav Neurosci [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2020 Mar 03]; 12:127. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043787/DOI:10.3389/fnbeh.2018.00127.

Gourion D, Mouchabac S. Placebo effect: clinical, biological and therapeutical involvements in depression. Encephale [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Mar 03]; 42(1 Suppl 1):1S24-30. Available from: http://www.em-consulte.com/retrieve/pii/S0013-7006(16)30016-1.DOI:10.1016/S0013-7006(16)30016-1.

Guo Q, Zheng, R. Assessing oncology nurses attitudes towards death and the prevalence of burnout: A cross-sectional study. Eur J Oncol Nurs. [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Mar 03]; 42:69-75. Available from: https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(19)30110-3/fulltext. DOI: 10.1016/j.ejon.2019.08.002.

Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 03]; 34(2):163-71. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453008002990?via=ihub.DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.026.

Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. Compr Physiol [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2020 Mar 03]; 6(2):603-21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4867107/.DOI:10.1002/cphy.c150015.

Huang CL, Wu MP, Ho CH, Wang JJ. Risks of treated anxiety, depression, and insomnia among nurses: A nationwide longitudinal cohort study. PLoS One [Internet]. 2018 Sep 25 [cited 2020 Mar 03];13(9):e0204224. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0204224.DOI:10.1371/journal.pone.0204224.

Huang Y, Zhou R, Wu M, Wang Q, Zhao Y. Premenstrual syndrome is associated with blunted cortisol reactivity to the TSST. Stress [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 03];18(2):160-8. Available from:https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10253890.2014.999234?journalCode=ists20. DOI: 10.3109/10253890.2014.999234.

Ibrahim AY, Chamsi Basha A, Saquib J, Zaghloul MS, Al-Mazrou A, Saquib N. Sleep duration is associated with depressive symptoms among expatriate nurses. J Affect Disord [Internet].2019 Oct [cited 2020 Mar 03]; 1;257:658-661. Available from:https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719308808?via=ihub. DOI:10.1016/j.jad.2019.07.073.

Imamura ST, Imamura M, Amatuzzi MM, Soares N. Tratamento e Follow-up da Tendinite Patelar (Jumper's Knee) com Eletroacupuntura Ryodoraku. A ta Fisiátrica. 1995; 2(1): 11-14.

Ito Y, Iida T, Yamamura Y, Teramura M, Nakagami Y, Kawai K et al.. Relationships between salivary Melatonin Levels, Quality of sleep, and stress in Young Japanese Females. Int J Tryptophan Res [Internet]. 2013 [cited 2020 Mar 03]; 6 (Suppl 1) 75–85. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.4137/IJTR.S11760?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.DOI:10.4137/IJTR.S11760.

Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci [Internet] 2017 Mar [cited 2020 Mar 09];1391(1):20-34. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334212/DOI:10.1111/nyas.13217 .

Jun JH, Choi TY, Lee JA, Yun KJ, Lee MS. Herbal medicine (Gan Mai Da Zao decoction) for depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Maturitas. 2014; 79:370–80(a).

Jun JH, Ju Ah L, Tae-Young C, Kyung-Jin Y, Hyun-Ja L, Myeong SL. Herbal medicine (Gan Mai Da Zao decoction) for depression: a systematic review protocol. BMJ Open [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 03]; 4:1-5 (b). Available from: http://bmjopen.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=24394798.DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003690.

Junqueira MAB, Ferreira MCM, Soares GT, Brito IE, Pires PLS, Santos MA, et al. Alcohol use and health behavior among nursing professionals. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 03]; 51: e03265. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342017000100451&lng=en. Epub Nov 27, 2017. DOI: 10.1590/S1980-220X2016046103265

Juster RP, Bizik G, Picard M, Arsenault-Lapierre G, Sindi S, Trepanier L, et. al. A transdisciplinary perspective of chronic stress in relation to psychopathology throughout life span development. Dev Psychopathol. [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 03]; 23:725-76. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/development-and-psychopathology/article/transdisciplinary-perspective-of-chronic-stress-in-relation-to-psychopathology-throughout-life-span development/C8780C4379040FDEAA1091216EF9720A.DOI:10.1017/S0954579411000289.

Kakemam E, Raeissi P, Raoofi S, Soltani A, Sokhanvar M, Visentin D, Cleary M. Occupational stress and associated risk factors among nurses: a cross-sectional study. Contemp Nurse [Internet]. 2019 Apr - Jun 2011 [cited 2020 Mar 03]; 55(2-3):237-249. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10376178.2019.1647791?journalCode=rcnj20. DOI: 10.1080/10376178.2019.1647791.

Kato H, Tanaka G, Masuda S, Ogasawara J, Sakurai T, Kizaki T et al. Melatonin promotes adipogenesis and mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. J Pineal Res [Internet]. 2015 2011 [cited 2020 Mar 03]; 59:267-75. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpi.12259.DOI: 10.1111/jpi.12259.

Kim YS, Kim JJ, Cho KH, Jung WS, Moon SK, Park EK et al. Biotransformation of ginsenoside Rb1, crocin, amygdalin, geniposide, puerarin, ginsenoside Re, hesperidin, poncirin, glycyrrhizin, and baicalin by human fecal microflora and its relation to cytotoxicity against tumor cells. J Microbiol Biotechnol. 2008 Jun;18(6):1109-14.

Kristensen LE, Alten R, Puig L, Philipp S, Kvien TK, Mangues MA et al. Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar Agent. BioDrugs. [Internet]. 2018 Oct 2011 [cited 2020 Mar 03]; 32(5):397-404. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40259-018-0306-1. DOI: 10.1007/s40259-018-0306-1.

Külkamp IC, Burin GD, Souza MHM, Silva P, Piovezan AP. Aceitação de Práticas Não-Convencionais em Saúde por Estudantes de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina. Rev bras educ med [Internet]. 2007 2011 [cited 2020 Mar 03]; 31(3):229–35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022007000300005.DOI:10.1590/S0100-55022007000300005

Kurebayashi LFS. Auriculoterapia chinesa para redução de estresse e melhoria de qualidade de vida de equipe de enfermagem: ensaio clínico randomizado. [tese]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2013.

Kurebayashi LFS, Gnatta JR, Borges TP, Silva MJP. Aplicabilidade da auriculoterapia para reduzir estresse e como estratégia de coping em profissionais de enfermagem. Rev Latinoam Enferm [Internet]. 2012; 20(5): 980-7. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v20n5/pt_21.pdf.

Kurebayashi LFS, Turrini RNT, Kuba G, Shimizu MHM, Takiguchi RS. Chinese phytotherapy to reduce stress, anxiety and improve quality of life: randomized controlled trial. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Mar 03]; 50(5):853-860. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342016000500853&lng=en.DOI:10.1590/S0080-623420160000600020.

Kurebayashi LFS, Silva MJP. Auriculoterapia Chinesa para melhoria de qualidade de vida de equipe de Enfermagem. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Mar 02]; 68(1):117-123. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034716720150001001117&lng=en.DOI: http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2015680116p.

Kudielka BM & Wüst S. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. Stress [Internet].2010 [cited 2020 Mar 03];13: 1–14. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10253890902874913?journalCode=ists20. DOI: 10.3109/10253890902874913.

Labrague LJ, McEnroe-Petitte DM, Tsaras K. Predictors and outcomes of nurse professional autonomy: A cross-sectional study. Int J Nurs Pract [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Mar 03]; 25(1): e12711. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijn.12711.DOI:10.1111/ijn.12711.Epub 2018 Nov 13.

Latack JC. Coping with job stress: measures and future directions for scale development. J Appl Psychol. 1986; 71 (3):377-85.

Li S, Zhang B, Jiang D, Wey Y, Zhang N. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae. BMC Bioinformatics [Internet]. 2010 [cited 2020 Mar 03]; 11 (suppl11): S6. Available from: https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-11-S11-S6.DOI: 10.1186/1471-2105-11-S11-S6

Li X, Gao X, Liu J. Cross-Sectional Survey on the Relationship Between Occupational Stress, Hormone Levels, and the Sleep Quality of Oilfield Workers in Xinjiang, China. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2019 Sep 9 [cited 2020 Mar 03];16(18). pii: E3316. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/16/18/3316.DOI: 10.3390/ijerph16183316.

Li J, Mu Z, Xie J, Ma T, Zhang Y, Qi X, Teng J. Effectiveness and safety of Chinese herbal medicine Xiaoyao san for the treatment of insomnia: Protocol for a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Mar 03]; 98(29):e16481. Available from: https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201907190-00046.DOI:10.1097/MD.0000000000016481.

Lin ML, Wu HC, Hsieh YH, Su CT, Shih YS, Lin CW et al. Evaluation of the Effect of Laser Acupuncture and Cupping with Ryodoraku and Visual Analog Scale on Low Back Pain. Evid Based Complement Alternat Med[Internet].2012 [cited 2020 Mar 03]; 2012: 1-7. Available from:https://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/521612/.DOI:10.1155/2012/521612.

Lipp, MEN. Manual do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL). São Paulo: Casa do Psicólogo,2000.

Liu Z Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through interaction of Clock/HDAC3/c-Myc in mice adipose tissue. J Pineal Res [Internet]. 20172012 [cited 2020 Mar 03]; 62(4): e12383. Available from:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpi.12383.DOI:10.1111/jpi.12383.

Lo DC. Fórmulas magistrais Chinesas. São Paulo: Roca, 2008.

Lou JS, Li CY, Yang XC, Fang J, Yang YX, Guo JY. Protective effect of gan mai da zao decoction in unpredictable chronic mild stress-induced behavioral and biochemical alterations. Pharm Biol [Internet]. 2010 2012 [cited 2020 Mar 03]; 48(12):1328-36. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880201003789440.DOI:10.3109/13880201003789440

Lupien SJ. How to measure stress in humans. 2ªed. Centre for Studies on Human Stress, 2013. Available from: https://www.stresshumain.ca/Documents/pdf/Mesures-physiologiques/CESH_howMesureStress-MB.pdf

Luz KR, Vargas OAM, Barlem ELD, Schmitt PH, Ramos FRS, Meirelles BHS. Coping strategies for oncology nurses in high complexity. Rev Bras Enferm [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Mar 03] ; 69(1): 67-71. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672016000100067&lng=en.DOI:10.1590/0034-7167.2016690109i.

Maciocia G. A Prática da Medicina Chinesa: Tratamento de doenças com acupuntura e ervas chinesas. 2.ed. São Paulo: Roca; 2009. 1226 pgs.

Mahlberg R, Tilmann A, Salewski L, Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. Psychoneuroendocrinology 2006 Jun [cited 2020 Mar 03];31(5):634-41. Available from:https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453006000254?via=ihub. DOI:10.1016/j.psyneuen.2006.01.009.

Manenschijn L, Koper JW, Lamberts SW, van Rossum EF. Evaluation of a method to measure long term cortisol levels. Steroids [Internet]. 2011 2012 [cited 2020 Mar 03];76(10-11):1032-6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039128X11001383?via=ihub. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.04.005.

Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. J Pineal Res [Internet]. 2013 [cited 2020 Mar 03]; 54(1):1-14. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x.

McCarty R. Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptation. Stress [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 03]; 19:5, 449-475. Available From: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10253890.2016.1192120?journalCode=ists20.DOI: 10.1080/10253890.2016.1192120.

McEwen BS. Proctetive and damaging effects of stress mediators. N Eng J Med. 1998; 338(3):171-179.

McMullan CJ,, Rimm EB, Schernhammer ES, Forman JP. A nested case-control study of the association between melatonin secretion and incident myocardial infarction. Heart [Internet]. 2017 May [cited 2020 Mar 03];103(9):694-701. Available from: https://heart.bmj.com/content/103/9/694.long.DOI:10.1136/heartjnl-2016-310098.

Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX, Manchester L, Reiter RJ. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. Curr Med Chem. 2010;17(36):4462-81.

Meneses-Santos D, Buonfiglio DDC, Peliciari-Garcia RA, Ramos-Lobo AM, Souza DDN, Carpinelli AR et al. Chronic treatment with dexamethasone alters clock gene expression and melatonin synthesis in rat pineal gland at night. Nat Sci Sleep [Internet]. 2018 Jul 17 [cited 2020 Mar 03]; 10:203-215. Available from: https://www.dovepress.com/chronic-treatment-with-dexamethasone-alters-clock-gene-expression-and--peer-reviewed-article-NSS.DOI:10.2147/NSS.S158602.

Methlie P, Husebye EE, Hustad S, Lien EA, Løvås K. Grapefruit juice and licorice increase cortisol availability in patients with Addison's disease. Eur J Endocrinol [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 Mar 03];165(5):761-9. Available from: https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/165/5/761.xml.DOI:10.1530/EJE-11-0518.

Meyer B, Yuen KS, Ertl M, Polomac N, Mulert C, Büchel C, Kalisch R. Neural mechanisms of placebo anxiolysis. J Neurosci [Internet]. 2015 May 13 [cited 2020 Mar 03]; 35(19):7365-73. Available from: https://www.jneurosci.org/content/35/19/7365.long.DOI:10.1523/JNEUROSCI.4793-14.2015.

Miralles-García F & Campos Vilardebó D. Prescripción: Materiales Académicos de Medicina China. 1ed. Amposta: Fundación Europea de MTC; 2012. 4480gs.

Molinari C, Stoppa I, Limardo N, Uberti F. Evaluation of the Effectiveness of Protective Patches on Acupoints to Preserve the Bioenergetic Status against Magnetic Fields. Evid Based Complement Alternat Med [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 03]; 2018:4732130. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166365/ DOI: 10.1155/2018/4732130.

Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL.Circadian system, sleep and endocrinology. Mol. Cell. Endocrinol [Internet].2012 [cited 2020 Mar 03]; 349(1), 91-104. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242827/ DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.003

Mukundam B, Phulen S e Swarnamoni D. A Study of the Protective Effect of Triticum aestivum L. in an Experimental Animal Model of Chronic Fatigue Syndrome. Pharmacognosy Res[Internet].2014 Oct-Dec [cited 2020 Mar 03]; 6(4): 285–91. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166815/.DOI: 10.4103/0974-8490.138251

Murofuse NT, Abranches SS, Napoleão AA. Reflexões sobre estresse e burnout e a relação com a enfermagem. Rev Latino-am Enfermagem. [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Mar 03] ; 13(2): 255-261. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692005000200019&lng=en.DOI:10.1590/S0104-11692005000200019.

Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. Neuroimmunomodulation [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 03]; 22(1-2):6-19. Available from: https://www.karger.com/Article/Abstract/362736.DOI: 10.1159/000362736.DOI: 10.1159/000362736.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Estratégia da OMS sobre medicina tradicional 2002-2005 - MT/MCA. [cited 2016 fev. 11]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67314/1/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva. 2017 [cited 2020 Mar 03]. Available from:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2eng.pdf;jsessionid=683BC6389E7C95298F11DDB0EA6110AF?sequence=.

Paschoal T e Tamayo A. Validação da Escala de Estresse no Trabalho. Estud Psicol (Natal). 2004;9(1),45-52

Pinheiro FA, Troccoli FA, Tôrres B, Tamayo MR. Mensuração de coping no ambiente ocupacional. Psic. Teor. Pesq. 2003;19(2):153-58.

Pires CGS, Mussi FC. Excesso de peso em universitários ingressantes e concluintes de um curso de enfermagem. Esc. Anna Nery [Internet]. 2016 [cited 2020 Fev 06]; 20(4): e20160098. Available from: http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452016000400215&lng=pt. Epub 20-Out-2016. DOI:10.5935/1414-8145.20160098.

Prado JM, Kurebayashi LFS, Silva MJP. Experimental and placebo auriculotherapy for stressed nurses: randomized controlled trial. Rev Esc Enferm USP. [Internet].2018;52:e03334. Available from: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v52/en_1980-220X-reeusp-52-e03334.pdf.DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2017030403334.

Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress and cortisol responses to awakening. Psychosom Med. 1999;61(2):197-204.

Power ML, Schulkin J. Maternal obesity, metabolic disease, and allostatic load. Physiol Behav[Internet].2012 Apr 12;106(1):22-8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031-9384(11)00457-4. DOI:10.1016/j.physbeh.2011.09.011.

Ramachandran N, Smyth N,Thorn L, Eardley A, Evans P, Clow A. Relationship between post-awakening salivary cortisol and melatonin secretion in healthy participants. Stress [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 03] ; 26(1):1-15. Available from:https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10253890.2016.1146671?journalCode=ists20. DOI: 10.3109/10253890.2016.1146671

Ramin CA, Massa J, Wegrzyn LR, Brown SB, Pierre-Paul J, Devore EE, Hankinson SE, Schernhammer ES. The association of body size in early to mid-life with adult urinary 6-sulfatoxymelatonin levels among night shift health care workers. BMC Public Health [Internet] 2015 May [cited 2020 Mar 03] ; 6;15:467. Available from: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1770-x.DOI:10.1186/s12889-015-1770-x.

Ramsay DS, Woods SC. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation.Psychol Rev. [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Mar 03]; 121(2):225-47. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166604/.DOI:10.1037/a0035942.

Ribeiro RP, Marziale MHPi, Martins JT, Ribeiro PHV, Robazzi MLCC, Dalmas JC. Prevalence of Metabolic Syndrome among nursing personnel and its association with occupational stress, anxiety and depression. Rev. Latino-Am. Enfermagem. [Internet]. 2015 June [cited 2020 Mar 03]; 23(3): 435-440. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104116920150003004 35&lng=en. Epub July 03, 2015.DOI:10.1590/0104-1169.0383.2573.

Rochette L, Vergely C. Hans Selye and the stress response: 80 years after his "letter" to the Editor of Nature. Ann Cardiol Angeiol [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Mar 03]; 66(4):181-183. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003392817300616?via=ihub. DOI:10.1016/j.ancard.2017.04.017.

Rom O, Reznick AZ. The Stress Reaction: A Historical Perspective. Adv Exp Med Biol. [Internet] 2016 [cited 2020 Mar 03];905:1-4. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F5584_2015_195.DOI:10.1007/5584_2015_195.

Ryan R, Booth S, Spathis A, Mollart S, Clow A. Use of Salivary Diurnal Cortisol as an Outcome Measure in Randomised Controlled Trials: A Systematic Review. Ann behav med [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 03]; 50:210–36. Available from: https://academic.oup.com/abm/article/50/2/210/4296063.DOI:10.1007/s12160-015-9753-9.

Sánchez-Jiménez B, Chico-Barba G, Rodríguez-Ventura AL, Sámano R, Veruete-Bedolla D, MoralesHernández RM. Risk of development of type 2 diabetes in nurses and its relationship with metabolicalterations. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 02] ; 27: e3161. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104116920190001003 44&lng=en.DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.3002.3161

Santos NAR, Santos ATC, Silva RP. Coping strategies of nurses in the care of patients with head and neck neoplasms. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Mar 03]; 50(4):569-578. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342016000400569&lng=en. DOI:10.1590/S0080-623420160000500005.

Saquib N, Zaghloul MS, Saquib J, Alhomaidan HT, Al-Mohaimeed A, Al-Mazrou A. Association of cumulative job dissatisfaction with depression, anxiety and stress among expatriate nurses in Saudi Arabia. J Nurs Manag [Internet]. 2019 May [cited 2020 Mar 02]; 27(4):740-748. Available from: https://doi.org/10.1111/jonm.12762.DOI: 10.1111/jonm.12762.

Schibler et al. Clock-Talk: Interactions between Central and Peripheral Circadian Oscillators in Mammals. Cold Spring Harb Symp Quant Biol [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 03]; 80:223-32. Available from: http://symposium.cshlp.org/content/80/223.long.DOI:10.1101/sqb.2015.80.027490.

Schmidt DRC, Dantas RAS, Marziale MHP. Ansiedade e depressão entre profissionais de enfermagem que atuam em blocos cirúrgicos. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Mar 03]; 45(2): 487-493. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000200026&lng=en.DOI:10.1590/S0080-62342011000200026.

Schlotz W, Helhammer J, Schulz P, Stone AA. Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. Psychosom Med. 2004;66(2):207-14.

Selye H. Stress: A tensão da vida. São Paulo: Ibrasa; 1959.

Shergis JL, Ni X, Sarris J, Zhang AL, Guo X, Xue CC, Lu C, Hugel H.Ziziphus spinosa seeds for insomnia: A review of chemistry and psychopharmacology. Phytomedicine [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Mar 03];15;34:38-43. Available from:https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944-7113(17)30078-8.DOI: 10.1016/j.phymed.2017.07.004.

Silva GAV, Silva GSA, Silva RM, Andolhe R, Padilha KG, Costa ALS. Estresse e coping entre profissionais de enfermagem de unidades de terapia intensiva e semi-intensiva. Rev enferm UFPE [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 02]; 11(2):922-31. Available from: https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/13461/16153. DOI: 10.5205/reuol.10263-91568-1.

Singh A e Zhao K. Treatment of Insomnia With Traditional Chinese Herbal Medicine. Int Rev Neurobiol. 2017 [cited 2020 Mar 03]; 135:97-115. Available from:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774217300156?via=ihub. DOI:10.1016/bs.irn.2017.02.006.

Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM.The Stressed CNS: When Glucocorticoids Aggravate Inflammation. Neuron [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 02]; 64(1):33-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782919/DOI:10.1016/j.neuron.2009.09.032.

Sousa MBC, Silva HP, Galvão-Coelho NL. Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. Estud. psicol [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 02]; 20(1): 2-11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413294X2015000100002&lng=en&nrm=iso.DOI:10.5935/1678-4669.20150002.

Sucher NJ. The application of Chinese medicine to novel drug discovery. Expert Opin Drug Discov [Internet]. 2013 [cited 2020 Mar 02]; 8:21–34. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17460441.2013.739602?journalCode=iedc20.DOI: 10.1517/17460441.2013.739602.

Stacciarini JMR, Tróccoli BO. estresse na atividade ocupacional do enfermeiro.Rev Latinoam Enferm [Internet]. 2001 Apr [cited 2020 Mar 02]; 9 (2):17-25. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692001000200003&lng=en. DOI: 10.1590/S0104-11692001000200003.

Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wust S et al. Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines. Psychoneuroendocrinology. 2016 [cited 2020 Mar 02]; 63(1): 414-32. Available from:https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453015009580?via=ihub.DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.010.

Sterling P. Allostasis: A model of predictive regulation. Physiol Behav. [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Mar 02]; 12;106(1):5-15. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938411003076?via=ihub.DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.06.004.

Steptoe A, Brydon L, Kunz-Ebrecht SR. Changes in financial strain over three year, ambulatory blood pressure, and cortisol responses to awakening. Psychosom Med. 2005;67(2):281-7.

Talheimer W, Cook Samantha. How to calculate effect sizes from published research: a simplified methodology. [cited 2013 Apr 8]. Available from: http://education.gsu.edu/coshima/EPRS8530/Effect_Sizes_pdf4.pdf

Tamayo MR e Trócoli BT. Exaustão emocional: relações com a percepção de suporte organizacional e com as estratégias de coping no trabalho. Estudos de Psicologia. 2002; 7(1): 37-46.

Tavares JP, Lautert L, Magnago TSBS, Consiglio AR, Pai DD. Relação entre as dimensões do estresse psicossocial e o cortisol salivar em policiais militares. Rev. Latino-Am. Enfermagem. [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 02] ; 25: e2873. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692017000100329&lng=en.Epub Apr 20, 2017. DOI:10.1590/1518-8345.1199.2873.

Teixeira RC, Mantovani MF. Enfermeiros com doença crônica: as relações com o adoecimento, a prevenção e o processo de trabalho. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 02]; 43(2): 415-421. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080623420090002000 22&lng=en.DOI:10.1590/S0080-62342009000200022.

Thorn L, Hucklebridge F, Esgate A, Evans P, Clow A. The effect of dawn simulation on the cortisol response to awakening in healthy participants. Psychoneuroendocrinology. 2004; 29: 925–930.

Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress, endocrine physiology and pathophysiology. Endotext [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 03]. Available from:: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/

Umann M, Silva RM, Betzabeth S, Benavente T, Guido LA. O impacto das estratégias de enfrentamento na intensidade de estresse de enfermeiras de hemato-oncologia. Rev Gaúcha Enferm [internet]. 2014 set [cited 2020 Mar 03];35(3):103-110. Available from: https://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/44642/31520.DOI: 10.1590/1447.301403.44642.

Umann J, Guido LA, Silva RM. Estresse, coping e presenteísmo em enfermeiros que assistem pacientes críticos e potencialmente críticos. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2014 Oct [cited 2020 Mar 03] ; 48(5): 891-898. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000500891&lng=en.DOI:10.1590/S0080-6234201400005000016

Vasconcellos EG. Stress coping und Soziale Kompentens bei Kardiovaskularen Erkrankungen. [Tese de Doutorado]. Alemanha: Ludwig Maximmilians Universitat; 1984.

Valli LG e Sobrinho JA. Mecanismo de ação do glutamato no sistema nervoso central e a relação com doenças neurodegenerativas. Rev Bras Neurol Psiquiatr. 2014 Jan/Abr;18(1):58-67.

Wang H e Zhu, B. Basic theories of traditional Chinese medicine. 1ed. London: Singing Dragon; 2010. 192 pgs.

Wu YH, Ursinus J, Zhou JN et al. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. J Affect Disord. [Internet]. 2013Jun [cited 2020 Mar 03]; 148(2-3):357-67. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032713000025?via=ihub. DOI: 10.1016/j.jad.2012.12.025.

Wu SD, Gau JT, Wang YH. Ryodoraku as a tool monitoring the effects of walking exercise. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2011 Dec;9(12):1319-25.

Wu CL, Chen YH, Xu JM, Chen DC, Chen WC, Lee CT. Application of Skin Electrical Conductance of Acupuncture Meridians for Ureteral Calculus: A Case Report. Case Reports in Nephrology [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 03]; 2011:413532. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914134/.DOI:10.1155/2011/413532.

Yamaguti STF, Mendonça ARB, Coelho D, Machado AL, Souza-Talarico JN. Padrão atípico de secreção de cortisol em profissionais de Enfermagem. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Mar 02]; 49(spe): 109-116. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342015000700109&lng=en. DOI:10.1590/S0080-623420150000700016.

Yao Y, Zhang X, Wang Z, Zheng C, Li P, Huang C et al. Deciphering the combination principles of Traditional Chinese Medicine from a systems pharmacology perspective based on Ma-huang Decoction. J Ethnopharmacol [Internet]. 2013 [cited 2020 Mar 03]; 150:619-38. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874113006533?via%3Dihub.DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.018.

Yeung WF, Chung KF, Ng KY, Yu YM, Ziea ET, Ng BF. A meta-analysis of the efficacy and safety of traditional Chinese medicine formula Ganmai Dazao decoction for depression. J Ethnopharmacol [Internet]. 2014 Apr 28 [cited 2020 Mar 3]; 153(2):309-17. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874114001597?via=ihub. DOI: 10.1016/j.jep.2014.02.046.

Zang M, Ning G, Shou C, Lu Y, Hong D, Zheng X. Inhibitory effect of jujuboside A on glutamate-mediated excitatory signal pathway in hippocampus. Planta Med. 2003; 69:692-95.

Zeng LN, Yang Y, Wang C, Li XH, Xiang YF, Hall BJ et al. Prevalence of Poor Sleep Quality in Nursing Staff: A Meta-Analysis of Observational Studies. Behav Sleep Med [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Mar 03]; 31:1-14. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15402002.2019.1677233?journalCode=hbsm20.DOI: 10.1080/15402002.2019.1677233.

Zhang H, Liu P, Wu X, Zhang Y, Cong D. Effectiveness of Chinese herbal medicine for patients with primary insomnia: A PRISMA-compliant meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Mar 03]; 98(24):e15967. Available from: https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201906140-00030.DOI:10.1097/MD.0000000000015967.

Zhou JN, Liu RY, Heerikhuize JV,Hofman MA, swaab DF. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. J Pineal Res. 2003; 34:11-16.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA

1. NOME: .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Fitoterapia chinesa para melhoria do estresse da equipe de enfermagem: ensaio clínico randomizado.

2. PESQUISADOR: Gisele Kuba

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº F. 115712

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (ICESP)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X□	RISCO MÉDIO	□
RISCO BAIXO	□	RISCO MAIOR	□

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 4 semanas

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da fitoterapia chinesa (Gan Mai Da Zao) na redução do estresse em profissionais de enfermagem que atuam em hospital de ensino, especializado em oncologia.

O fitoterápico utilizado neste estudo é composto por três plantas encontradas na dieta de muitos países: alcaçuz, trigo e jujuba. Estudos prévios no Brasil demonstraram que esse composto é benéfico para minimizar os efeitos do estresse crônico e que os efeitos estão associados aos princípios ativos presentes no trigo, alcaçuz e no fruto da jujuba. Todos os fitoterápicos comercializados no Brasil seguem as normas e são fiscalizados pela ANVISA.

Para a sua participação será feita uma triagem na qual serão verificados os critérios para participar ou não do estudo, com a utilização de um questionário sóciodemográfico e sinais e sintomas de estresse. Caso a Sra. atenda os critérios de

inclusão estará apta a participar do estudo e também deverá responder a outros questionários que avaliam o estresse, depressão, possíveis distúrbios do sono e como você enfrenta o estresse. Além dos questionários será feita uma avaliação pela medicina tradicional chinesa (pulso da artéria radial e aspecto da língua). Também será coletada amostra de saliva e de urina para dosagem dos hormônios cortisol e melatonina, envolvidos no estresse e sono.

Para se estudar o efeito da fitoterapia será preciso a formação de dois grupos: um receberá o fitoterápico (Grupo 1) e o outro o placebo, cápsulas sem as plantas medicinais (Grupo 2). Por isso haverá um sorteio para determinar em qual grupo cada participante estará inserido. Caso a Sr(a) participe do grupo controle e queria receber o frasco com o fitoterápico, o mesmo será disponibilizado após duas semanas do término do estudo.

Grupo 1: responderá aos questionários, participará da avaliação de medicina tradicional chinesa e receberá o frasco do fitoterápico (Gan Mai Da Zao), o qual deverá ser utilizado com a dose de 02 cápsulas, 02 vezes por dia, por quatro semanas consecutivas. A troca do frasco do fitoterápico, bem como o levantamento dos efeitos será feita 01 vez por semana em local determinado pelo hospital

Grupo 2: responderá aos questionários, participará da avaliação de medicina tradicional chinesa e receberá o frasco do placebo (somente com os excipientes), o qual deverá ser utilizado com a dose de 02 cápsulas, 02 vezes por dia, por quatro semanas consecutivas. A troca do frasco do fitoterápico, bem como o levantamento dos efeitos será feita 01 vez por semana em local determinado pelo hospital.

Após o término da pesquisa, a Sra. poderá receber os frascos do fitoterápico pelo mesmo período de tempo que o Grupo 1.

Esta pesquisa terá início após o terceiro dia do fim de sua menstruação e após resposta aos questionários, a Sra. será orientada a realizar coletas tanto de

saliva, quanto de urina em sua casa. O tempo destinado ao preenchimento dos questionários, que será realizado em dois dias, é de 15 minutos em cada momento. Estes procedimentos serão repetidos após quatro semanas e serão oferecidos todos os materiais necessários novamente.

Tanto no grupo 1 quanto no grupo 2, é importante que a Sra. durante as quatro semanas do estudo não receba tratamento com as terapias complementares como massagem, acupuntura, floral, etc.

A única contra-indicação conhecida é ser intolerante ao glúten, devido a presença do trigo na composição do fitoterápico. Poucos são os efeitos colaterais relativos ao uso desse medicamento, que desaparecem com a interrupção do medicamento.

Os resultados da utilização da fitoterapia podem contribuir para a melhoria da saúde do trabalhador nos sinais e sintomas relacionados ao estresse.

Em qualquer etapa do estudo, a senhora terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A Sra. terá o direito a manter-se atualizado sobre os resultados da pesquisa que sejam do conhecimento dos pesquisadores. É garantida a sua liberdade para retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo às suas atividades no hospital. As informações coletadas serão analisadas em conjunto com os outros participantes, sem a identificação de cada participante.

A Sra. não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo as análises de saliva e de urina. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

O pesquisador utilizará estes dados e material coletado somente para esta pesquisa. Está prevista indenização, se houver comprovação ético-legal de algum problema decorrente da coleta de dados.

Na identificação de sofrimento emocional intenso a Sra. será encaminhada ao Setor da Medicina Ocupacional do ICESP, a fim de receber avaliação e acompanhamento.

O principal investigador é Gisele Kuba que pode ser encontrada no endereço Rua Vieria Fazenda,80 - Vila Mariana, Telefone(s) 5575-4251/ 980326229 ou email giselekuba@usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000 Tel: 3893-4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br ou Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, na Av Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 419 telefone: 30618858, e-mail: cepee@usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li, ou que foram lidas para mim, sobre o estudo da utilização da fitoterapia chinesa na redução do estresse profissional.

Eu discuti com a **Gisele Kuba** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Receberei uma cópia deste documento que assinarei em duas vias.

Assinatura do participante Data ___/___/___

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do participante para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Rubrica

APÊNDICE II - DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Nome: _____
2. Endereço:_____
3. Fone:_____Celular:_____
4. Idade _____ Nª de filhos _____
5. Estado civil:_____Escolaridade:_____
6. Profissão:_____Email: _____
7. Medicamentos:_____
8. Faz uso de ansiolíticos ou antidepressivos? ( ) não ( )sim
9. Tomou medicamento a base de corticoides nos últimos 3 meses? ( )não ( )sim
10. Faz uso de anticoncepcional? ( ) não ( )sim
11. Possui mais de um emprego? ( ) não ( )sim
12. Quanto tempo está nesta instituição? _____ Qual setor?_____
13. Qual sua jornada de trabalho? _____
14. Quantidade folgas mensais _____
15. Já sofreu algum acidente de trabalho? ( ) não ( )sim

    Se sim, onde e qual tipo:_____
16. Tem alguma doença de base (hipertensão, diabetes, etc)? ( ) não ( )sim

    Se sim, qual?_____
17. Fuma? ( ) não ( )sim
18. Ingere bebida alcóolica? ( ) não ( )sim

    Se sim, qual frequência e quantidade? _____
19. Está grávida? ( ) não ( ) sim
20. Faz terapia psicológica? ( ) não ( ) sim
21. Sairá de férias nos próximos 2 meses? ( ) não ( ) sim
22. Tem intolerância à glúten? ( ) não ( ) sim
23. Altura: _____ Peso:_____ IMC:_____

APÊNDICE III - ORIENTAÇÕES E DIÁRIO DE COLETA

- **URINA**

Coleta de urina **1º dia (D1)**:

1. Iniciar pela **primeira** urina do dia marcado para coleta;
2. Coletar a **segunda** urina do dia
3. Coletar a urina entre 14h-18h.
4. Coletar a urina entre 22-24h

Coleta de urina **2º dia (D2)**:

1. Coletar pela **primeira** urina do dia;
2. Coletar a **segunda** urina do dia

- Cada vez que coletar a urina, usar um pote diferente;
- Anote a hora da coleta e cole o adesivo sobre a etiqueta;
- Guarde todas as amostras na geladeira assim que a coleta for realizada;
- Tente encher o frasco;
- A **primeira** urina da manhã neste estudo é considerada aquela que você fez e não mais voltou a dormir.
- Não coletar a urina quando menstruada.

Importante!

- No dia da coleta não tomar álcool, excesso de café, nem chás para emagrecer.
- Anotar em cada pote e no diário de coleta o horário, seu nome completo e a data.
- Enumere os potes em ordem de coleta da urina.
- Havendo qualquer problema contate o pesquisador assim que possível.
- É de extrema importância para o estudo que você siga corretamente as instruções.

No dia da entrega dos potes, favor responder ao questionário:

1. Nome:_____
2. A que horas você foi dormir ontem?_____
3. Levantou a noite para ir ao banheiro?_____Que horas?_____
4. Que horas você acordou hoje?_____
5. Você viajou para algum lugar mais longe que 12 horas nos últimos 15 dias?___
6. Toma algum medicamento regularmente?_____
7. Está menstruada?_____Quando ficou menstruada pela última vez?_____

- **SALIVA**

Você está recebendo dois frascos marcados "1º DIA" e " 2º DIA". Em cada um destes frascos existem 04 tubos para coletar saliva.

A saliva deve ser colhida no 1º DIA _____ e no 2º DIA _____

Em cada dia o senhor deverá colher:

- 01 amostra de saliva imediatamente **ao acordar**.
- 01 amostra de saliva **30 minutos após acordar.**
- 01 amostra de saliva **entre 14h-16h.**
- 01 amostra de saliva **entre 22-24h.**

Nos dois dias da coleta de saliva você **NÃO** pode praticar nenhum exercício físico. 60 minutos antes de colher as amostras de saliva:

- **NÃO** pode escovar os dentes
- **NÃO** pode fumar
- **NÃO** pode ingerir qualquer alimento ou bebida.

Instruções:

- Pegue o frasco do Dia
- Retire o salivette escrito **"AO ACORDAR"**
- Retire o algodão de dentro do salivette
- Mastigue o algodão por aproximadamente 03 minutos.
- Coloque o algodão molhado de saliva novamente no salivette.
- Anote o horário da coleta no salivette e no diário de coleta (papel)
- COLOQUE O SALIVETTE NA GELADEIRA (NÃO colocar no congelador)

30 minutos após a primeira coleta, repita o procedimento com o salivette "30 min. APÓS ACORDAR".
Entre às 14h e 16h repita o procedimento com o salivette "14H-16h"
Entre ás 22h e 24h repita o procedimento com o salivette "22H-24h"

- Responda às perguntas:

Como foi seu sono?	Muito bom	Bom	Ruim	Muito Ruim
No 1º dia da coleta?				
No 2º dia da coleta?				

Mantenha os tubos na geladeira até a data de retorno no dia ____/_____/_____ às _____h.
Trazer os sallivetes dentro da caixa de isopor com gelox.

Qualquer dúvida entre em contato com Gisele: (11) xxxxx-xxxx
Nome: **Data:**

DIÁRIO DE COLETA

Coleta de Saliva		
Tubo	**Horário dia 1**	**Horário dia 2**
Tubo: **acordar**		
Tubo: **após 30 min**		
Tubo: **entre 14h-16h**		
Tubo: **entre 22h-24h**		

Coleta de Urina		
Frasco	**Horário dia 1**	**Horário dia 2**
Frasco: **acordar**		
Frasco: **2ª urina manhã**		
Frasco: **entre 14h-18h**		_____
Frasco: **última do dia**		_____

ANEXO I LSS

Por favor, indique com qual frequência você apresenta os sintomas descritos a seguir. Assinale o número correspondente a sua resposta, obedecendo ao seguinte critério:

NUNCA	0	FREQUENTEMENTE	2
POUCAS VEZES	1	SEMPRE	3

Nº	SINTOMA	CONCORDO			
1.	Sinto a respiração ofegante.	0	1	2	3
2.	Qualquer coisa me apavora.	0	1	2	3
3.	Tenho taquicardia.	0	1	2	3
4.	Tenho a sensação que vou desmaiar.	0	1	2	3
5.	No final de um dia de trabalho, sinto-me desgastado.	0	1	2	3
6.	Sinto falta de apetite.	0	1	2	3
7.	Como demais.	0	1	2	3
8.	Rôo as unhas.	0	1	2	3
9.	Tenho pensamentos que provocam ansiedade.	0	1	2	3
10.	Sinto-me alienado.	0	1	2	3
11.	Ranjo os dentes.	0	1	2	3
12.	Aperto as mandíbulas.	0	1	2	3
13.	Quando me levanto de manhã já estou cansado.	0	1	2	3
14.	Tenho medo.	0	1	2	3
15.	Tenho desânimo.	0	1	2	3
16.	Fico esgotado (a) emocionalmente.	0	1	2	3
17.	Sinto angústia.	0	1	2	3
18.	Noto que minhas forças estão no fim.	0	1	2	3
19.	Minha pressão é alta.	0	1	2	3
20.	Apresento distúrbios gastrintestinais.	0	1	2	3
21.	Tenho cansaço.	0	1	2	3
22.	Costumo faltar ao meu trabalho.	0	1	2	3
23.	Sinto dores nas costas.	0	1	2	3
24.	Tenho insônia.	0	1	2	3
25.	Sinto raiva.	0	1	2	3
26.	Qualquer coisa me irrita.	0	1	2	3
27.	Sinto náuseas.	0	1	2	3

Nº	SINTOMA	CONCORDO			
28.	Fico afônico (a).	0	1	2	3
29.	Não tenho vontade de fazer as coisas.	0	1	2	3
30.	Tenho dificuldades de relacionamento.	0	1	2	3
31.	Ouço zumbido no ouvido.	0	1	2	3
32.	Fumo demais.	0	1	2	3
33.	Sinto sobrecarga de trabalho.	0	1	2	3
34.	Sinto depressão.	0	1	2	3
35.	Esqueço-me das coisas.	0	1	2	3
36.	Sinto o corpo coberto de suor frio.	0	1	2	3
37.	Sinto os olhos lacrimejando e a visão embaçada.	0	1	2	3
38.	Sinto exaustão física.	0	1	2	3
39.	Tenho sono exagerado.	0	1	2	3
40.	Sinto insegurança.	0	1	2	3
41.	Sinto pressão no peito	0	1	2	3
42.	Sinto preocupações.	0	1	2	3
43.	Sinto insatisfação com meu trabalho.	0	1	2	3
44.	Tenho dor de cabeça.	0	1	2	3
45.	Tenho as mãos e/ou os pés frios.	0	1	2	3
46.	Tenho a boca seca.	0	1	2	3
47.	Sinto que meu desempenho no trabalho está limitado.	0	1	2	3
48.	Tenho pesadelos.	0	1	2	3
49.	Tenho um nó no estômago.	0	1	2	3
50.	Tenho dúvidas sobre mim mesmo(a).	0	1	2	3
51.	Sofro de enxaqueca.	0	1	2	3
52.	Meu apetite oscila muito.	0	1	2	3
53.	Tem dias que, de repente, tenho diarreia.	0	1	2	3
54.	Minha vida sexual está difícil.	0	1	2	3
55.	Meus músculos estão sempre tensos.	0	1	2	3
56.	Tenho vontade de abandonar tudo que estou fazendo.	0	1	2	3
57.	Tenho discutido frequentemente com meus amigos e familiares.	0	1	2	3
58.	Evito festas, jogos e reuniões sociais.	0	1	2	3
59.	Tenho vontade de ficar sozinho.	0	1	2	3

ANEXO II - ESCALA DE ESTRESSE NO TRABALHO (EET)

Abaixo estão listadas várias situações que podem ocorrer no dia a dia de seu trabalho. Leia com atenção cada afirmativa e utilize a escala apresentada a seguir para dar sua opinião sobre cada uma delas.

1	2	3	4	5
Discordo Totalmente	Discordo	Concordo em parte	Concordo	Concordo Totalmente

Para cada item, marque o número que melhor corresponde à sua resposta.

• Ao marcar o número 1 você indica discordar totalmente da afirmativa.

• Assinalando o número 5 você indica concordar totalmente com a afirmativa.

• Observe que quanto **menor** o número, mais você **discorda** da afirmativa e quanto **maior** o número, mais você **concorda** com a afirmativa

1	A forma como que as tarefas são distribuídas em minha área tem me deixado nervoso.	1	2	3	4	5
2	A falta de autonomia na execução do meu trabalho tem sido desgastante.	1	2	3	4	5
3	Tenho me sentido incomodado com a falta de confiança do meu superior sobre o meu trabalho.	1	2	3	4	5
4	Sinto-me irritado com a deficiência na divulgação de informações sobre decisões organizacionais.	1	2	3	4	5
5	Sinto-me incomodado por ter que realizar tarefas que estão além da minha capacidade.	1	2	3	4	5
6	Tenho me sentido incomodado com a deficiência nos treinamentos para capacitação profissional.	1	2	3	4	5
7	Fico de mau humor por me sentir isolado na organização.	1	2	3	4	5
8	Fico irritado por seu pouco valorizado por meus superiores.	1	2	3	4	5
9	As poucas perspectivas de crescimento na carreira tem me deixado angustiado.	1	2	3	4	5
10	Tenho me sentido incomodado por trabalhar em tarefas abaixo do meu nível de habilidade.	1	2	3	4	5
11	A competição no meu ambiente de trabalho tem me deixado de mau humor.	1	2	3	4	5
12	A falta de compreensão sobre quais são minhas responsabilidades neste trabalho tem me causado irritação.	1	2	3	4	5
13	O tempo suficiente para realizar o meu volume de trabalho deixa-me nervoso.	1	2	3	4	5

ANEXO III - ESCALA DE COPING OCUPACIONAL

No questionário abaixo você encontrará uma série de afirmativas referentes às possíveis maneiras de enfrentar o estresse no trabalho.
Indique com que frequência você utiliza cada uma delas, Para assinalar a resposta, marque o número que melhor represente sua opinião, de acordo com a escala abaixo:

1	2	3	4	5
Nunca faço isso	Raramente faço isso	Ás vezes faço isso	Frequentemente faço isso	Sempre faço isso

Quando tenho um problema no trabalho, Eu…

1	Converso com colegas que também estejam envolvidos no problema...	1	2	3	4	5
2	Tento ver a situação como uma oportunidade para aprender e desenvolver novas habilidades	1	2	3	4	5
3	Dou atenção extra ao planejamento	1	2	3	4	5
4	Penso em mim como alguém que sempre consegue se sair bem em situações como essa	1	2	3	4	5
5	Penso na situação como um desafio	1	2	3	4	5
6	Tento trabalhar mais rápida e eficazmente	1	2	3	4	5
7	Decido sobre o que deveria ser feito e comunico ás demais pessoas envolvidas	1	2	3	4	5
8	Me esforço para fazer o que eu acho que se espera de mim	1	2	3	4	5
9	Peço conselho a pessoas que, embora estejam fora da situação, possam me ajudar a pensar sobre o que fazer	1	2	3	4	5
10	Tento modificar os fatores que causaram a situação	1	2	3	4	5
11	Me envolvo mais ainda nas minhas tarefas, se acho que isso pode ajudar a resolver a situação	1	2	3	4	5
12	Evito a situação, se possível	1	2	3	4	5
13	Digo a mim mesmo que o tempo resolver problemas desta natureza	1	2	3	4	5
14	Tento manter distância da situação	1	2	3	4	5
15	Procuro lembrar que o trabalho não é tudo na vida	1	2	3	4	5
16	Antecipo as consequências negativas, preparando-me assim para o pior	1	2	3	4	5
17	Delego minhas tarefas a outras pessoas	1	2	3	4	5
18	Mantenho a maior distância possível das pessoas que causaram a situação	1	2	3	4	5
19	Tento não me preocupar com a situação	1	2	3	4	5
20	Concentro-me em fazer prioritariamente aquilo que gosto	1	2	3	4	5
21	Pratico mais exercícios físicos	1	2	3	4	5
22	Uso algum tipo de técnica de relaxamento	1	2	3	4	5
23	Procuro a companhia de outras pessoas	1	2	3	4	5
24	Mudo os meus hábitos alimentares	1	2	3	4	5
25	Procuro me envolver em mais atividades de lazer	1	2	3	4	5
26	Compro alguma coisa	1	2	3	4	5
27	Tiro alguns dias para descansar	1	2	3	4	5
28	Faço uma viagem	1	2	3	4	5
29	Me torno mais sonhador (a)	1	2	3	4	5

ANEXO IV - ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

Instruções:

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o úúltimo mês somente.Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na mmaioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

Questões	Respostas			
1) Durante o último mês, quando você geralmente foi para cama dormir?	Hora usual de deitar			
2) Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite	Número de minutos			
3) Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?	Hora usual de levantar			
4) Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).	Horas de sono por noite			
5) Durante o último mês, com que freqüência você teve dificuldade de dormir porque você...	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/semana	1 ou 2 vezes na semana	3 ou mais vezes na semana
(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos				
(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo				
(c) Precisou levantar para ir ao banheiro				
(d) Não conseguiu respirar confortavelmente				
(e) Tossiu ou roncou forte				
(f) Sentiu muito frio				
(g) Sentiu muito calor				
(h) Teve sonhos ruins				
(i) Teve dor				
(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva				

Com que freqüência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?				
6) Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
Questão	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/semana	1 ou 2 vezes na semana	3 ou mais vezes na semana
7) Durante o último mês, com que freqüência você tomou medicamento (prescrito ou "por conta própria") para lhe ajudar a dormir?				
8) No último mês, com que freqüência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?				
9) Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?	Nenhuma dificuldade	Um problema leve	Um problema razoável	Um grande problema
10) Você tem um(a)parceiro[esposo(a)]ou colega de quarto?	Não	Parceiro ou colega, mas em outro quarto	Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama	Parceiro na mesma cama
11) Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que freqüência, no último mês, você teve ...	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/semana	1 ou 2 vezes na semana	3 ou mais vezes na semana
(a) Ronco forte				
(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia				
(c) Precisou levantar para ir ao banheiro				
(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono				
(e)Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva				
Com que freqüência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?				

ANEXO V – ESCALA DE ANSIDEDADE E DEPRESSÃO HOSPITALAR (HADS)

Leia todas as frases e marque com um “X” a resposta que mais corresponde a como você tem se sentido na **ULTIMA SEMANA**. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas mais espontânea tem mais valor do que aquelas em que se pensa muito, Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

1. Eu me sinto tenso ou contraído:
   ( ) A maior parte do tempo
   ( ) Boa parte do tempo
   ( ) De vez em quando
   ( ) Nunca
2. Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas do que antes:
   ( ) Sim, do mesmo jeito que antes
   ( ) Não tanto quanto antes
   ( ) Só um pouco
   ( ) Já não sinto prazer em nada

3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
   ( ) Sim, e de um jeito muito forte
   ( ) Sim, mas não tão forte
   ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa
   ( ) Não sinto nada disso

4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
   ( ) Do mesmo jeito que antes
   ( ) Atualmente um pouco menos
   ( ) Atualmente bem pouco menos
   ( ) Não consigo mais

5. Estou com a cabeça cheia de preocupações:
   ( ) A maior parte do tempo
   ( ) Boa parte do tempo
   ( ) De vez em quando
   ( ) Raramente

6. Eu me sinto alegre:
   ( ) Nunca
   ( ) Poucas vezes
   ( ) Muitas vezes
   ( ) A maior parte do tempo

7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
   ( ) Sim, quase sempre
   ( ) Muitas vezes
   ( ) Poucas vezes
   ( ) Nunca

8. Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
   ( ) Quase sempre
   ( ) Muitas vezes
   ( ) De vez em quando
   ( ) Nunca

9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
   ( ) Nunca
   ( ) De vez em quando
   ( ) Muitas vezes
   ( ) Quase sempre

10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
   ( ) Completamente
   ( ) Não estou me cuidando como deveria
   ( ) Talvez não tanto quanto antes
   ( ) Me cuido do mesmo jeito que antes

11. Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
   ( ) Sim, demais
   ( ) Bastante
   ( ) Um Pouco
   ( ) Não me sinto assim

12. Fico esperando as coisas boas que estão por vir:
   ( ) Do mesmo jeito que antes
   ( ) Um pouco menos que antes
   ( ) Bem menos que antes
   ( ) Quase nunca

13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
   ( ) A quase todo momento
   ( ) Várias vezes
   ( ) De vez em quando
   ( ) Não sinto isso

14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:
   ( ) Quase sempre
   ( ) Várias vezes
   ( ) Poucas vezes
   ( ) Quase nunca

ANEXO VI – INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE ESTRESSE PARA ADULTOS DE LIPP (ISSL)

Fase de Alerta
Quadro 1a
a. Marque com um F1 os sintomas que tem experimentado nas últimas 24 horas.
( ) 1. Mãos e pés frios
( ) 2. Boca seca
( ) 3. Nó no estômago
( ) 4. Aumento da sudorese (Muito suor, suadeira)
( ) 5. Tensão muscular
( ) 6. Aperto da mandíbula/ranger os dentes
( ) 7. Diarreia passageira
( ) 8. Insônia (Dificuldade para dormir)
( ) 9. Taquicardia (batedeira no peito)
( ) 10. Hiperventilação (respirar ofegante, rápido)
( ) 11. Hipertensão arterial súbita e passageira (Pressão alta)
( ) 12. Mudança de apetite

Quadro 1b
b. Marque com um P1 os sintomas que tem experimentado nas últimas 24 horas.
( ) 13. Aumento súbito de motivação
( ) 14. Entusiasmo súbito
( ) 15. Vontade súbita de iniciar novos projetos/serviços

Fase de resistência ou adaptação
Quadro 2a
a. Marque com um F2 os sintomas que tem experimentado na última semana.
( )1. Problemas com a memória
( ) 2. Mal-estar generalizado, sem causa específica
( ) 3. Formigamento das extremidades
( ) 4. Sensação de desgaste físico constante
( ) 5. Mudança de apetite
( ) 6. Aparecimento de problemas dermatológicos (problemas de pele)
( ) 7. Hipertensão arterial (Pressão alta)
( ) 8. Cansaço constante
( ) 9. Aparecimento de úlcera
( ) 10. Tontura/sensação de estar flutuando

Quadro 2b

b. Marque com um P2 os sintomas que tem experimentado na última semana.

( ) 11. Sensibilidade emotiva excessiva (estar muito nervoso)
( ) 12. Dúvida quanto a si próprio
( ) 13. Pensar constantemente em um só assunto
( ) 14. Irritabilidade excessiva
( ) 15. Diminuição da libido (Sem vontade de sexo)

Fase de exaustão

Quadro 3a

a. Marque com um F3 os sintomas que tem experimentado no último mês.

( ) 1. Diarreia frequente
( ) 2. Dificuldades sexuais
( ) 3. Insônia (Dificuldade para dormir)
( ) 4. Náusea
( ) 5. Tiques
( ) 6. Hipertensão arterial continuada (Pressão alta)
( ) 7. Problema dermatológicos prolongados (Problemas de pele)
( ) 8. Mudança extrema de apetite
( ) 9. Excesso de gases
( ) 10. Tontura frequente
( ) 11. Úlcera
( ) 12. Enfarte

Quadro 3b

b. Marque com um P3 os sintomas que tem experimentado no último mês.

( ) 13. Impossibilidade de trabalhar
( ) 14. Pesadelos
( ) 15. Sensação de incompetências em todas as áreas
( ) 16. Vontade de fugir de tudo
( ) 17. Apatia, depressão ou raiva prolongada
( ) 18. Cansaço excessivo
( ) 19. Pensar/ falar constantemente em um só assunto
( ) 20. Irritabilidade sem causa aparente
( ) 21. Angústia/ansiedade diária
( ) 22. Hipersensibilidade emotiva
( ) 23. Perda de senso de humor