

ARTIGO DE REVISÃO

IMPACTOS DA UTILIZAÇÃO DE COMPOSTOS ANTIOXIDANTES COMO PARTE DA TERAPIA NUTRICIONAL DO PACIENTE ONCOLÓGICO EM TRATAMENTO

(IMPACTS OF THE USE OF ANTIOXIDANT COMPOUNDS AS PART OF THE NUTRITIONAL THERAPY OF CANCER PATIENTS UNDERGOING TREATMENT)

AUTORES: GIOVANA JORGE ROSA PARDINHO¹; GIULLIA MONTEIRO SANTOS¹; MARIA JÚLIA SILVA PAES DE BARROS¹; FERNANDA FERREIRA CORRÊA^{2,A}

¹Alunas do Curso de Nutrição - Centro Universitário São Camilo – São Paulo Brasil.

²Orientadora: Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo. São Paulo - Brasil.

RESUMO

O termo câncer se refere à uma variedade de doenças tendo em comum o crescimento desordenado de células, com efeitos agressivos e hostis ao hospedeiro. Os estágios da carcinogênese têm sido constantemente correlacionados ao estresse oxidativo. Substâncias de capacidade antioxidante, à nível molecular e celular, aparentam serem eficazes no combate aos radicais livres exacerbadamente produzidos no decorrer da doença e tratamento de diferentes tipos de câncer. Este estudo teve como objetivo analisar os possíveis impactos da utilização de compostos bioativos antioxidantes como parte da terapia nutricional aplicada ao paciente oncológico em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Como critérios de seleção, foram inclusos artigos que abordassem experimentos com pacientes oncológicos com idade entre 20-65 anos, de ambos sexos, com relatos de consumo de alimentos fonte e/ou suplementos alimentares administrados oralmente, compostos por substâncias antioxidantes, sendo utilizados e/ou consumidos durante o tratamento quimio e/ou radioterápico do indivíduo. Como substâncias antioxidantes foram consideradas as vitaminas A, C e E, e os minerais zinco e selênio. Os achados sugerem que a suplementação oral de vitaminas e minerais antioxidantes no paciente oncológico, em sua maioria, apresentam resultados positivos na amenização de efeitos adversos gerados pela quimio e radioterapia utilizadas como tratamento antineoplásico. Especificamente, os resultados referentes à suplementação oral de zinco em pacientes sendo tratados de câncer de cabeça e pescoço, apresentando resultados positivos referentes a condições relacionadas à cavidade oral foram mais frequentes. Apesar de promissores os resultados provenientes da terapia nutricional com antioxidantes aplicada ao paciente em tratamento antineoplásico, associações entre todos os micronutrientes estudados e possíveis efeitos benéficos devem ser aprofundados através de estudos experimentais de metodologia rigorosamente controlada, dentro de condições viáveis. As limitações apresentadas e a grande possibilidade de combinações entre estes nutrientes e terapias antineoplásicas devem ser levadas em consideração.

Palavras-chave: Neoplasias. Terapia nutricional. Estresse oxidativo.

^AAutor correspondente

Fernanda Ferreira Corrêa – E-mail: fernandaferreiracorrea@gmail.com – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9375-495X>.

DOI: <https://doi.org/10.47693/ans.v1i1.3> Artigo recebido em 13 de agosto de 2020; aceito em 18 de agosto 2020; publicado em 15 de setembro de 2020 na Advances in Nutritional Sciences, disponível online em <http://ans.healthsciences.com.br/>. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

ABSTRACT

The word cancer refers to a range of diseases which have in common a disorderly cellular growth pattern that can locate in different parts of the human body, performing hostiles and aggressive effects to the host. The carcinogenesis stages have been constantly correlated to oxidative stress. Antioxidant capacity substances, on cellular and molecular levels, appear to be effective on fighting excessive free radicals produced during the development and treatment of different cancer types. This study aimed to analyze the possible impacts of using antioxidant bioactive compounds as part of the nutrition therapy applied to the oncological patient on chemotherapy and/or radiotherapy treatment. It is a narrative bibliographical review. As selection criteria, were included articles approaching experiments performed on oncological patients aged among 20-65 years old, being of both sex (male and female), relating food sources and/or oral food supplements consumption, containing antioxidant substances used and/or consumed during chemo and/or radiotherapy treatment. Were considered as antioxidant substances the vitamins A, C and E and the minerals zinc and selenium. The findings suggest that antioxidant vitamins and minerals oral supplementation on the oncological patient mostly present positive results when it comes to softening the adverse effects generated by the chemo and radiotherapy used as antineoplastic treatment. Specifically, the results referring to oral zinc supplementation on patients being treated from head and neck cancer, presenting positive results when it comes to oral cavity conditions were numerous. Although the results from the nutrition therapy containing antioxidants applied to the patient on antineoplastic treatment are promising, associations between every studied micronutrient and possible benefic effects must be deepened through experimental studies performed with rigorously controlled methodology, within viable conditions. The presented limitations and the great combining possibility among the nutrients and antineoplastic therapies must be considered.

Keywords: Neoplasms. Nutrition therapy. Oxidative stress.

INTRODUÇÃO

O termo câncer se refere à uma variedade de doenças tendo em comum o crescimento desordenado de células, podendo este dar-se em diferentes localizações do organismo. Entende-se por crescimento desordenado a característica de crescimento das células cancerosas, que ocorre de maneira diferente do crescimento das células normais. As primeiras, ao invés de morrerem, multiplicam-se de maneira incontrolável, formando conseqüentemente novas células anormais. A anormalidade do desenvolvimento celular causa rápida e agressiva divisão, expandindo-se para outras regiões do corpo, causando transtornos orgânico-funcionais. O câncer é um destes possíveis transtornos. [1].

Dentre as diversas classificações propostas para as neoplasias, a mais utilizada considera dois

aspectos básicos do processo: sua histogênese, também chamada de oncogênese, que corresponde ao processo de formação do câncer através da diferenciação celular, e possui três estágios: iniciação, promoção e progressão, sendo o último onde ocorre a proliferação celular descontrolada e irreversível. Outro aspecto básico que pode classificar a neoplasia é seu comportamento biológico. Segundo este, os tumores podem ser benignos, limítrofes ou malignos. Sua diferenciação é feita, principalmente, por meio de critérios morfológicos como encapsulação, mitose, crescimento, antigenicidade, metástase e a própria morfologia em si [1,2]. Os tumores malignos caracterizam-se também por manifestar alto grau de autonomia e capacidade de invadir tecidos vizinhos, levando à metástase e podendo ser resistentes ao tratamento, ocasionando morte ao hospedeiro. Logo, o câncer é considerado uma neoplasia maligna [1].

O desenvolvimento de câncer em humanos e animais é um processo dependente de várias etapas. A complexa série de alterações celulares e moleculares podem ser mediadas por diversos estímulos endógenos e/ou exógenos. Um tipo de estímulo endógeno que possa vir a desencadear o processo de carcinogênese é aquele que surge a partir de espécies reativas de oxigênio (EROS) e nitrogênio (RNS), compostos estes de capacidade pró-oxidativa [3].

Os organismos vivos interagem com o meio ambiente buscando estabelecer condições internas favoráveis à sobrevivência, crescimento e reprodução. O oxigênio molecular, presente na atmosfera, é indispensável para sobrevivência de organismo aeróbios; entretanto, a redução do oxigênio molecular resulta na produção de substâncias químicas altamente reativas, denominadas espécies reativas de oxigênio, que comprometem a integridade celular por meio da oxidação de biomoléculas [3]. As células possuem uma variedade de mecanismos de defesa contra os danos causados por estas substâncias: as defesas antioxidantes. Se tais defesas se tornam insuficientes frente à excessiva produção de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, o estresse oxidativo acontece. Estresse oxidativo agudo bem como o crônico têm sido relacionados a diversas doenças degenerativas, como o câncer [4].

Atualmente, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais causas de adoecimento e mortalidade na população global, com destaque para as doenças cardiovasculares e as neoplasias malignas. Em 2008, dentre o total de 36 milhões de óbitos mundiais causados pelas DCNT, 21% destes foram causados pelo câncer [5]. Sabe-se que este representa um importante problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos, quanto em desenvolvimento, impactando mais aqueles de baixo e médio desenvolvimento [5,6]. Atualmente, avalia-se que a patologia seja responsável por aproximadamente 13% das mortes no mundo e as estimativas apontam que em 2025 a mesma aumente em 50% sua incidência em adultos e idosos [7,8].

Dados epidemiológicos globais recentes, publicados pela International Agency for Research on Cancer (IARC), apontam que houve cerca de 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de óbitos causados pela

doença em 2018. Este aumento preocupante de casos pode ser atribuído a diversos fatores, entre eles, o crescimento e envelhecimento populacional. Calcula-se que um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres podem desenvolver, durante a vida, algum tipo de tumor maligno, e um em cada oito homens e uma em cada onze mulheres têm prognóstico de [9].

No Brasil, em 2015, estimavam-se 395 mil novos casos da doença. Dados analisados recentemente indicam que entre 2018 e 2019, aproximadamente 600 mil novos casos ocorreram em cada ano [5, 10].

A quimioterapia está entre os tratamentos mais frequentemente prescritos pelos médicos como principal forma de combate à doença. Entretanto, o tratamento quimioterápico é agressivo ao sistema imunológico do paciente devido, principalmente, à toxicidade causada pelas drogas antineoplásicas. Devido à sua inespecificidade quanto às células cancerígenas, muitas células sadias são atingidas, principalmente as que de forma natural se multiplicam rapidamente, causando efeitos colaterais como queda de cabelo, náuseas, fraqueza, aftas e diminuição dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas [11].

Os estágios de iniciação, promoção e progressão de carcinogênese têm sido constantemente correlacionados ao estresse oxidativo, identificado em condições nas quais o excesso de radicais livres gera dano tecidual e produção de compostos tóxicos aos tecidos. O desequilíbrio oxidativo pode ser administrado por meio da oferta de alimentos ricos em micronutrientes que contêm compostos bioativos antioxidantes, capazes de neutralizar os efeitos deletérios dos radicais livres [12].

De modo geral, o estresse oxidativo poderia ocorrer em várias situações patológicas ou ambientais que aumentem a produção de EROSs/ RNSs e em consequência do consumo inadequado de antioxidantes derivados da dieta [13]. Os antioxidantes são substâncias capazes de atrasar ou inibir a oxidação de um substrato, seu papel é proteger as células sadias do organismo contra a ação oxidante das espécies reativas de oxigênio. As defesas não-enzimáticas são compostas principalmente por antioxidantes, como a vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinco e selênio. Os compostos antioxidantes agem de formas diferentes contra esses radicais livres, principalmente por

meio de três linhas de defesas orgânicas. A primeira é através da prevenção, caracterizada pela inibição da produção de substâncias nocivas. A segunda, é a interceptação, em que os antioxidantes interrompem as atividades dos radicais livres. E a terceira e última, é o reparo, que acontece quando as duas primeiras linhas não foram totalmente efetivas [12].

As substâncias de capacidade antioxidante supracitadas, à nível molecular e celular, aparentam serem eficazes no combate aos radicais livres exacerbadamente produzidos no decorrer da doença e tratamento de diferentes tipos de câncer [14]. Devido a importância do tema e contribuição para proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes oncológicos, propusemo-nos a realização do presente estudo.

Este estudo teve como objetivo analisar os possíveis impactos da utilização de compostos bioativos antioxidantes como parte da terapia nutricional aplicada ao paciente oncológico em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, baseada em artigos científicos buscados nas bases de dados da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO®), Medline® e LILACS®; em materiais publicados nos sites da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) e do Instituto Nacional do Câncer (INCA), pelo Ministério da Saúde e pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE).

A pesquisa foi realizada no período compreendido entre os dias 5 de fevereiro de 2020 e 24 de abril de 2020. Como critérios de seleção, foram inclusos artigos publicados a partir de 2010, concentrando a busca a partir de 2015, que abordassem experimentos com pacientes oncológicos com idade entre 20-65 anos, de ambos sexos (masculino e feminino), com relatos de consumo de alimentos fonte e/ou suplementos alimentares administrados oralmente, compostos por substâncias antioxidantes, sendo utilizados e/ou consumidos durante o tratamento quimio e/ou radioterápico do indivíduo. Como substâncias antioxidantes foram consideradas as vitaminas A, C e

E, e os minerais zinco e selênio.

Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 130 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases de dados. Foram selecionados 87 artigos para a leitura do resumo e excluídos os que não diziam respeito ao propósito deste estudo. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 4 artigos que preenchiam os critérios inicialmente propostos e que foram lidos na íntegra, sendo estes dos últimos 4 anos. Na seleção final foram excluídos os artigos de revisão de literatura. Os demais materiais, foram incluídos, mesmo que publicados antes de 2010, para auxiliar no delineamento observacional ou substancialmente teóricos quando seu conteúdo correspondesse aos objetivos estipulados de maneira relevante ao estudo.

Para fundamentação da pesquisa foram utilizadas as técnicas de lógicas booleanas, através das portas lógicas AND, NOT e OR. São abrangidos materiais nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando os seguintes termos, constantes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), para a busca: neoplasias (neoplasms), terapia nutricional (nutrition therapy), antioxidantes (antioxidants), terapêutica (therapeutics) e estresse oxidativo (oxidative stress).

RESULTADOS

Estresse oxidativo e substâncias antioxidantes

Espécie Reativa de Oxigênio (ERO) é um termo coletivo utilizado para denominar um grupo de agentes oxidantes, que podem tanto ser radicais livres, quanto espécies moleculares capazes de gerar radicais livres. Existem duas importantes fontes produtoras de radicais livres: primeiro, eles podem se formar a partir de fatores internos, como por exemplo, a partir do metabolismo celular normal, em reações como a cadeia transportadora de elétrons (CTE) ou durante a oxidação do retículo endoplasmático; também podem ser produzidos a partir de fatores externos ou exógenos, como radiação, quimioterapia e fumaça de cigarros [15]. Os radicais livres intracelulares se resumem, basicamente à: radicais de superóxido (O_2^-), radicais hidroxila ($-OH$), óxido nítrico (NO), dióxido de nitrogênio (NO_2) e radicais formados por

peroxidação lipídica [16].

Em condições fisiológicas normais, aproximadamente 2% do oxigênio consumido pelo organismo é convertido em radicais de superóxido através de reações de respiração mitocondrial, fagocitose, entre outras [17]. Já o óxido nítrico, é um fator relaxante derivado do endotélio e pode agir como neurotransmissor, sendo produzido pela família de enzimas óxido nítrico sintase. Ambos radicais podem ser convertidos em moléculas com poder oxidante maior, como os radicais hidroxila, radicais alcóxi, radicais formados por peroxidação e oxigênio singleto, por exemplo, através de complexas reações de transformação. Radicais livres também podem ser convertidos em moléculas oxidantes, como peróxido de hidrogênio, peroxinitrito e ácido hipocloroso; estas moléculas podem agir como fontes de EROs [18].

As membranas celulares são vulneráveis à oxidação causada por EROs devido à presença de altas concentrações de ácidos graxos insaturados em sua bicamada fosfolipídica. A reação das EROs com a membrana plasmática causa peroxidação, resultando na formação de hidroperóxidos lipídicos, que podem vir a se decompor, causando danos à função celular normal. As consequências da peroxidação lipídica neste aspecto são um cruzamento das proteínas de membrana e alteração na fluidez da membrana, por exemplo, que podem ser prejudiciais ao funcionamento da célula [19].

Apesar do DNA ser uma molécula estável e bastante protegida, EROs podem interagir com este e causar diversos tipos de danos, como a modificação das bases do DNA, perda de purinas, danos à estrutura da desoxirribose e aos sistemas de reparação da própria molécula. A principal consequência dos diversos danos que atingem o DNA é a modificação do material genético, podendo resultar em morte, mutação ou envelhecimento celular [8].

Toda forma de vida mantém um estado estável de concentração de EROs, determinado pelo equilíbrio entre as taxas de produção e remoção dos mesmos. Este equilíbrio pode ser perturbado quando o nível de EROs aumenta ou os níveis de antioxidantes diminuem, sendo assim, a instabilidade chamada de estresse oxidativo [20]. Cada célula possui uma

concentração individual de espécies químicas denominadas redutoras, como GSH, NADH, FADH², entre outras, sendo sua característica principal a tendência a ceder elétrons, influenciando, assim, as reações redox da célula [20]. Estas reações representam o potencial ou capacidade de redução de todos os complexos oxirredutores, como GSH/GSSG e NAD⁺/NADH, encontrados em fluidos biológicos, organelas, células ou tecidos e, normalmente, devem ocorrer em concordância, podendo impactar diretamente na produção de estresse oxidativo caso essa condição se altere [21, 22].

Com o objetivo de manter a homeostase entre as reações oxirredutoras, o sistema denominado antioxidante tem evoluído. Antioxidantes são substâncias que podem proteger as células dos danos causados por radicais livres os neutralizando através da doação de um de seus próprios elétrons, evitando que as moléculas oxidantes continuem a “roubar” elétrons de outras moléculas. Isso ajuda a prevenir os danos celulares e teciduais promovidos pelas EROs [23].

Compostos celulares endógenos com propriedade antioxidante podem ser classificados como antioxidantes enzimáticos, como a superóxido dismutase e a catalase; antioxidantes não enzimáticos se dividem em antioxidantes metabólicos e nutrientes antioxidantes. Antioxidantes metabólicos pertencem à classe de antioxidantes endógenos, como a GSH, ácido lipóico, L-arginina, coenzima Q10, melatonina, ácido úrico, bilirrubina, etc., que são produzidos através de reações metabólicas do organismo. Nutrientes antioxidantes pertencem à classe de antioxidantes exógenos e podem ser adquiridos através do consumo de alimentos fonte ou através do consumo de suplementos alimentares, como vitamina E, vitamina C, carotenóides, elementos-traço como Selênio, Cobre, Zinco e Manganês, flavonóides, polifenóis, etc. [8]. Existe um equilíbrio delicado entre os sistemas antioxidantes e os mecanismos pró-oxidantes, que quando pende à favor da pró-oxidação celular, pode causar sérias deteriorações teciduais [24].

Tratamentos quimio e radioterápicos: como funcionam e como impactam na alimentação e nutrição do paciente oncológico

A quimioterapia é utilizada principalmente no tratamento de doenças sistêmicas, enquanto lesões localizadas são passíveis de tratamento cirúrgico ou radioterápico [8]. Quando aplicada ao câncer, é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral. É um método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos [1].

Os agentes antineoplásicos exercem seus efeitos por meio de vários mecanismos. No geral criam condições adversas que impedem o crescimento e a replicação celular. Estes mecanismos consistem no distúrbio da produção das enzimas essenciais, na inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas e no impedimento da mitose celular. O DNA das células age como modelador na produção de RNA transportador, ribossômico e mensageiro, determinando, qual enzima irá ser sintetizada pela célula. As enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares, sendo assim a interferência nesse processo, afetará a função e multiplicação das células. A maioria das drogas utilizadas na quimioterapia antineoplásica interfere de algum modo nesse mecanismo celular [25].

A radioterapia consiste na utilização de radiação ionizante para causar morte celular através da formação de radicais livres. Para tanto existem dois mecanismos envolvidos: o mecanismo de apoptose que resulta em morte celular dentro de algumas horas de exposição à radiação. O sinal para apoptose pode ser gerado tanto pelo seu efeito no DNA quanto nas membranas celulares através da peroxidação lipídica. O segundo mecanismo consiste na falha da mitose e consequente inibição da proliferação celular induzidas pela radiação [26].

Pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos estão propensos a apresentar efeitos adversos ao tratamento ou à própria neoplasia que podem levar ao desenvolvimento de déficits nutricionais. A prevalência de deficiências nutricionais no paciente oncológico varia de 30% a 70% [27] e é dependente de

diversos fatores como o tipo de tumor, estadiamento e tipo de tratamento, podendo afetar negativamente a sobrevivência e qualidade de vida do paciente, assim como a conformidade com os tratamentos e sua eficácia [28].

Dentre os efeitos adversos induzidos pela toxicidade do tratamento antineoplásico se incluem: constipação, diarreia, mucosite, náuseas, vômitos, xerostomia, alteração no paladar e má absorção de nutrientes. Tais efeitos podem promover um quadro de desnutrição. Essa condição é associada ao paciente oncológico em decorrência da diminuição da ingestão alimentar, alterações metabólicas, morfológicas e funcionais causadas pelo tumor, além do aumento da necessidade energética decorrente do crescimento tumoral [29]. Vale ressaltar que a ocorrência de desnutrição depende da frequência e do tempo de submissão ao tratamento, além da duração da manifestação dos sintomas e da adequação da ingestão alimentar [30].

Pacientes que apresentam perda de peso durante o tratamento com drogas antineoplásicas relatam maior sintomatologia e aumento da toxicidade quando comparados com aqueles que mantêm a estabilidade do peso [31]. O aumento da toxicidade está associado a redução da tolerância e efetividade do tratamento, acarretando uma maior taxa de morbimortalidade e redução da qualidade de vida [30,32].

A toxicidade do tratamento também pode causar redução na hematopoese, uma vez que atinge as células saudáveis como as da medula óssea. Como consequência o paciente pode desenvolver anemia e ter um aumento no risco de infecção e sangramento [33].

Na abordagem radioterápica a intensidade dos efeitos colaterais, que aparecem geralmente na 3ª semana de aplicação, depende do local do corpo, extensão da área irradiada, tipo de radiação, e aparelho utilizado. O sintoma que tem maior impacto na alimentação do paciente é a perda de apetite e dificuldade para ingerir alimentos. Em alguns casos ocorre também o espessamento da saliva podendo alterar a percepção do sabor dos alimentos [34].

Evidências de impactos benéficos da utilização de nutrientes antioxidantes durante o tratamento antineoplásico

Após seleção de 4 artigos que preenchem aos critérios inicialmente propostos, estes foram agrupados em tabelas para melhor visualização dos

resultados encontrados. Sendo assim, contemplam-se na *Tabela 1* estudos referentes à utilização de suplementos vitamínicos isolados (vitaminas A, C ou E) ou combinados (entre vitaminas distintas ou entre vitaminas e minerais), totalizando estes em 2 experimentos.

Tabela 1 – Estudos randomizados sobre o efeito da suplementação de vitaminas antioxidantes em pacientes sob tratamento antineoplásico.

Autor e ano	Tipo de câncer	Tratamento	(n)	Micronutrientes	Quantidade	Resultados
Sanusi (2019) [35]	Câncer cervical	Quimioterápico	30	Vitamina A	8.000 UI/ 8 horas	Redução estatisticamente considerável no tamanho do tumor de carcinomas cervicais
Chung et al. (2016) [36]	Câncer de cabeça e pescoço	Radioterápico	45	Vitamina E Vitamina C	200 UI/dia (vitamina E) + 1000 mg/dia (vitamina C)	Efeito protetor contra xerostomia

Fonte: Construção do autor.

As tabelas 2 e 3 abrangem os 2 demais estudos que se referem à utilização de suplementos minerais em pacientes sob tratamento antineoplásico, sendo

divididos os estudos sobre selênio (*Tabela 2*) e zinco (*Tabela 3*).

Tabela 2 – Estudos randomizados sobre o efeito da suplementação de selênio em pacientes sob tratamento antineoplásico.

Autor e ano	Tipo de câncer	Tratamento	(n)	Micronutrientes	Quantidade	Resultados
Son et. al (2017) [37]	Câncer de tireoide	Radioterápico	16	Selênio	300µg/dia	Redução do dano causado às glândulas salivares pela radiação

Fonte: Construção do autor.

Tabela 3 – Estudos randomizados sobre o efeito da suplementação de zinco em pacientes sob tratamento antineoplásico.

Autor e ano	Tipo de câncer	Tratamento	(n)	Micronutrientes	Quantidade	Resultados
Ribeiro et al. (2016) [38]	Câncer colon-retal	Quimioterápico	24	Zinco	70 mg/dia	Aumento da atividade da SOD e manutenção das concentrações de vitamina E

Fonte: Construção do autor.

DISCUSSÃO/ CONCLUSÃO

No decorrer da pesquisa, observou-se que a metodologia de todos os estudos inclusos no presente trabalho se baseava numa intervenção mediada por suplementação oral isolada ou combinada, portanto, não foi possível ponderar quais seriam os efeitos destes nutrientes quando consumidos através de alimentos.

Os achados sugerem que a suplementação de vitaminas e minerais antioxidantes no paciente oncológico, em sua grande maioria, apresentam resultados positivos na amenização de efeitos adversos gerados pela quimio e radioterapia utilizadas como tratamento antineoplásico, sendo essas terapias concomitantes ou não. Sugerem também que podem haver variações nos resultados da suplementação de acordo com o tempo e intensidade do tratamento, gravidade das alterações fisiológicas geradas pelo mesmo e resposta biológica do indivíduo.

Dentre os benefícios observados, destaca-se a capacidade dos antioxidantes utilizados em restaurar o status antioxidante dos pacientes, normalmente diminuído devido à fisiopatologia do câncer e ao tratamento, além da atenuação de efeitos colaterais causados pelo tratamento, principalmente na cavidade oral. Felizmente, a melhora de condições relacionadas à cavidade oral influencia diretamente, de maneira positiva, no consumo alimentar do paciente.

É importante considerar que efeitos positivos relacionados à redução de sintomas associados ao tratamento, como constipação, diarreia, mucosite, náuseas, vômitos, xerostomia, alteração no paladar

e má absorção de nutrientes impactarão diretamente no prognóstico do paciente, prevenindo a ocorrência de quadros de desnutrição, por exemplo.

Entre as limitações do presente estudo observou-se a escassa disponibilidade de artigos atuais que condiziam com o objetivo da pesquisa. A única conduta nutricional apresentada nos estudos é a suplementação dos micronutrientes. Sem controle dos demais aspectos relacionados à terapia nutricional utilizada é difícil estabelecer causalidade entre intervenção e efeitos com segurança, já que diversas variáveis podem influenciar os resultados.

Prováveis benefícios encontrados nos estudos não devem ser descartados, porém, devido às questões citadas acima, a suplementação nutricional para fins de melhora da qualidade de vida relacionada à atenuação dos sintomas do tratamento, deve ser analisada de maneira individual, sendo difícil ponderar a relevância dos resultados dos estudos analisados, pois faltam informações sobre a rotina, hábitos alimentares e parâmetros bioquímicos dos pacientes.

De modo unânime, os resultados tendem a apontar apenas efeitos positivos ou neutros relacionados à suplementação, porém, não houve relatos de respostas negativas à intervenção que possam ter ocorrido. Os nutrientes em questão suplementados e seus possíveis efeitos talvez necessitem de pesquisas em maior número e escala e de metodologia rigorosamente controlada. Porém, é preciso analisar se esse tipo de pesquisa é viável, visto que o paciente oncológico em tratamento quimio e/ou radioterápico possivelmente está em situação delicada, podendo apresentar uma ingestão oral comprometida ou normal, com tumores

em estágio terminal ou inicial, que podem estar em tratamento no hospital ou em ambiente domiciliar, utilizando outros remédios concomitantemente ou não, inclusive como atenuantes aos sintomas de diarreia, mucosite, ageusia/disgeusia, náuseas e vômitos associados ao tratamento, e responderão de maneira diferente à intervenção.

Finalmente, os resultados obtidos reforçam a necessidade de monitoramento nutricional de forma integral, desde o diagnóstico até o final do tratamento químico/radioterápico, com o objetivo de minimizar e/ou evitar as repercussões negativas ocasionadas tanto pela doença como pelo tratamento no estado nutricional e, conseqüentemente, na qualidade de vida dos indivíduos que passam por esse processo. Ainda, aponta-se a importância do acompanhamento bioquímico e dietético dos níveis destes nutrientes no paciente oncológico, sendo necessário o planejamento futuro de estratégias racionais para a administração destes antioxidantes na dieta como possíveis adjuvantes no tratamento do câncer.

Concluímos que apesar de promissores os resultados provenientes da terapia nutricional com antioxidantes aplicada ao paciente em tratamento antineoplásico, associações entre todos os micronutrientes estudados e possíveis efeitos benéficos devem ser mais aprofundados através de estudos experimentais de metodologia rigorosamente controlada, dentro de condições viáveis. Ainda, as limitações apresentadas e a grande possibilidade de combinações entre estes nutrientes e terapias antineoplásicas devem ser levadas em consideração.

REFERÊNCIAS

- [1] Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer: **abordagens básicas para o controle do câncer**. 3ª ed. Rio de Janeiro; 2017. 108 p.
- [2] Ministério da Saúde (Brasil). **Manual de bases técnicas da oncologia** – SAI/SUS – Sistema de informações ambulatoriais. 13ª ed. Brasília; 2011. 110 p.
- [3] Cerqueira FM, MEDEIROS MH, Augusto O. **Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas**. Quim. Nova. 2007 Mar;44:1-9.
- [4] Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic MM, Mazur M. **Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer**. Chemico-biological interactions. 2006 Mar 10;160(1):1-40.
- [5] Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: **incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro; 2017. 128 p.
- [6] Guerra MR, Gallo CD, Mendonça GA, Silva GA. **Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes**. Rev bras cancerol. 2005 Jul;51(3):227-34.
- [7] Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. **Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer**. Braspen J., v. 34. 2019. p. 1-46.
- [8] Singh K, Bhorl M, Kasu YA, Bhat G, Marar T. **Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity–Exploring the armoury of obscurity**. Saudi Pharmaceutical Journal. 2018 Feb 1;26(2):177-90.
- [9] International Agency for Research on Cancer. **Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018**. IARC: Lyon, France. 2018 Sep 12.
- [10] Portantiolo TN, do Vale IA, Bergmann RB, Abib RT. **Consumo de vitaminas antioxidantes por mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento quimioterápico na cidade de Pelotas-RS**. Revista Brasileira de Cancerologia. 2014 Dec 31;60(4):323-9.
- [11] Matoso LM, de Rosário SS, Matoso MB. **As estratégias de cuidados para o alívio dos efeitos colaterais da quimioterapia em mulheres**. Saúde (Santa Maria). 2015 Dec 23;41(2):251-60.
- [12] Rohenkohl CC, Carniel AP, Colpo E. **Consumo de antioxidantes durante tratamento quimioterápico**. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2011 Jun;24(2):107-12.
- [13] Demmig-Adams B, Adams WW. **Antioxidants in photosynthesis and human nutrition**. Science. 2002 Dec 13;298(5601):2149-53.
- [14] Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. **Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence**. Molecular and Cellular Biochemistry. 2004 Nov 1;266(1-2):37-56.
- [15] Shinde A, Ganu J, Naik P. **Effect of free**

radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. Journal of Dental and Allied Sciences. 2012 Jul 1;1(2):63.

[16] Genestra M. **Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants.** Cellular signalling. 2007 Sep 1;19(9):1807-19.

[17] Kunwar A, Priyadarsini KI. **Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health.** Journal of Medical & Allied Sciences. 2011 Jul 31;1(2):53.

[18] Winterbourn CC. **Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species.** Nature chemical biology. 2008 May;4(5):278-86.

[19] Conklin KA. **Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness.** Integrative cancer therapies. 2004 Dec;3(4):294-300.

[20] Kohen R, Nyska A. Invited review: **Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification.** Toxicologic pathology. 2002 Oct;30(6):620-50.

[21] Schafer FQ, Buettner GR. **Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple.** Free radical biology and medicine. 2001 Jun 1;30(11):1191-212.

[22] Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. **Free radicals, antioxidants in disease and health.** International journal of biomedical science: IJBS. 2008 Jun;4(2):89.

[23] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. **Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis.** Jama. 2007 Feb 28;297(8):842-57.

[24] Sharma A, Sharma S. **Reactive oxygen species and antioxidants in periodontics: a review.** International journal of Dental clinics. 2011 Jun 30;3(2).

[25] Schulze MM. **Tratamento Quimioterápico em Pacientes Oncológicos.** Rev. Bras. Oncologia Clínica. 2007 Sep;4(12):17-23.

[26] Holland JF, Pollock RE. **Holland-Frei cancer medicine 8.** PMPH-USA; 2010.

[27] Isenring E, Elia M. **Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for**

malnutrition? Nutrition. 2015 Apr 1;31(4):594-7.

[28] Bozzetti F. **Why the oncologist should consider the nutritional status of the elderly cancer patient.** Nutrition. 2015 Apr 1;31(4):590-3.

[29] Nascimento FS, Góis DN, Almeida DD, Nascimento AL, Almeida TC, Guedes VR. **A importância do acompanhamento nutricional no tratamento e na prevenção do câncer.** Ciências Biológicas e de Saúde Unit. 2015;2(3):11-24.

[30] Dias VM, Coelho SC, Ferreira FM, Vieira GB, Cláudio MM, Silva PD. **O grau de interferência dos sintomas gastrintestinais no estado nutricional do paciente com câncer em tratamento quimioterápico.** Rev Bras Nutr Clin. 2006;21(2):104-.

[31] Hill A, Kiss N, Hodgson B, Crowe TC, Walsh AD. **Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients.** Clinical nutrition. 2011 Feb 1;30(1):92-8.

[32] Arribas L, Hurtós L, Milà R, Fort E, Peiró I. **Factores pronóstico de desnutrición a partir de la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.** Nutrición Hospitalaria. 2013 Feb;28(1):155-63.

[33] Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Quimioterapia: orientações aos pacientes.** 3ª ed. Rio de Janeiro; 2010. 16 p.

[34] Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Radioterapia: orientações aos pacientes.** 2ª ed. Rio de Janeiro; 2010. 12 p.

[35] Sanusi RS. **Outcome of Combined Neoadjuvant Chemotherapy and Vitamin A in Advanced Cervical Carcinoma: A Randomized Double-Blind Clinical Trial.** Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. 2019;20(7):2213.

[36] Chung MK, Kim DH, Ahn YC, Choi JY, Kim EH, Son YI. **Randomized trial of vitamin C/E complex for prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer.** Otolaryngology--Head and Neck Surgery. 2016 Sep;155(3):423-30.

[37] Son Kim M, Lee SM, Md RG, Lee H, Md IL, Chung WY. **Effect of selenium supplementation for protection of salivary glands from iodine-131**

radiation damage in patients with differentiated thyroid cancer. Hell J Nucl Med. 2017 Jan;20:62-70

[38] de Figueiredo Ribeiro SM, Braga CB, Peria FM, Domenici FA, Martinez EZ, Feres O, Da Rocha JJ, Da Cunha SF. **Effect of zinc supplementation on antioxidant defenses and oxidative stress markers in patients undergoing chemotherapy for colorectal cancer: a placebo-controlled, prospective randomized trial.** Biological trace element research. 2016 Jan 1;169(1):8-16.