

A TERAPIA NUTRICIONAL COM VITAMINAS ANTIOXIDANTES E O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ONCOLÓGICO*

The Antioxidant Vitamin Nutritional Therapy and the Chemotherapy Treatment in Oncology

Helimar Senna dos Santos¹ e Wanise Maria de Souza Cruz²

RESUMO

A terapia nutricional com antioxidantes concomitante à administração de drogas antineoplásicas apresenta vários benefícios ao tratamento de pacientes oncológicos. A oferta de vitaminas antioxidantes como a A, E e C associada às drogas antineoplásicas resulta em menores efeitos colaterais e permite que a continuidade do tratamento empregado não seja prejudicada, pois a toxicidade causada pelas drogas antineoplásicas é fator limitante desta terapia. Desta forma, a terapêutica nutricional baseada na utilização de antioxidantes pode ampliar os conceitos da terapia oncológica atual e permitir melhores resultados quanto ao controle do câncer. Este artigo trata-se de uma revisão bibliográfica onde serão relatados alguns aspectos do mecanismo de ação das drogas e a formação de radicais livres provenientes deste.

Palavras-chave: antioxidantes; terapia nutricional; vitaminas; quimioterapia; radicais livres.

ABSTRACT

Nutritional therapy with antioxidants concomitant to the antineoplastic drugs administration show many benefits for the treatment of oncologic patients. The administration of antioxidant vitamins like A, E and C allied to antineoplastic drugs result in low adverse effects and allows the continuity of cancer treatment, since the toxicity caused by drugs is a limiting factor this therapy. Thus, the nutritional therapy based on antioxidants utilization can to amplify the oncologic therapy and to permit better results on cancer control. This article is a literature review, where some aspects of drug action mechanisms and the formation of free radicals deriving from these mechanisms will be analysed.

Key words: antioxidants; nutritional therapy; vitamins; chemotherapy; free radicals.

*Este artigo é parte da monografia apresentada no curso de Pós Graduação em Nutrição Clínica da Universidade Federal Fluminense.

¹Especializanda do curso de Nutrição Oncológica do Instituto Nacional de Câncer. Especialista em Nutrição Clínica e Cirúrgica, pela FPDF (Programa de Residência) e Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Federal Fluminense. Enviar correspondência para H.S.S. Rua Omar José Monteiro 51/403, Oswaldo Cruz; 21340-310 Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: helimarsenna@uol.com.br

²Mestranda em Bioquímica pela UFRJ, Docente de Nutrição Clínica na Faculdade de Nutrição da Universidade Federal Fluminense e Especialista em Nutrição Clínica pela UFRJ.

INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer é a terceira causa de morte (11,84% do total de óbitos) e a segunda por doença (27,63% do total), e a cada ano atinge pelo menos 9 milhões de pessoas, segundo dados da Organização Mundial de Saúde.¹⁻³ A taxa de mortalidade associada ao câncer vem crescendo nos últimos anos em função do envelhecimento populacional, do processo de industrialização e das mudanças de hábitos de vida. Devido aos fatos apontados, o câncer é considerado um problema de saúde pública e esforços devem ser mobilizados para sua prevenção e cura.²

As terapias empregadas para o combate ao câncer são a radioterapia, a quimioterapia, a imunoterapia, a hormonioterapia e a cirurgia. Cerca de 90% dos tumores podem ser tratados com antitumorais, o que faz da quimioterapia a modalidade mais utilizada. Este tratamento consiste na administração de quimioterápicos, que constituem um grupo de aproximadamente 300 drogas que atuam ao nível celular para impedir o crescimento das células mutantes. Todavia, estas drogas não são seletivas, sendo tóxicas aos tecidos saudáveis, principalmente aqueles de rápida proliferação celular.^{4,5}

O estado nutricional apresenta expressiva importância no tratamento do paciente oncológico. Com frequência, estes cursam com déficits nutricionais que interferem na tolerância à terapia empregada e isto se revela através de danos orgânicos como a toxicidade gastrointestinal, pela produção de radicais livres. A reduzida tolerância limita a dose e a eficácia do tratamento oncológico e resulta em toxicidade severa e diminuição dos efeitos desejados, podendo levar à morte.⁶

O protocolo para o tratamento do câncer realizado pela *The Life Extension Foundation* cita pesquisas que indicam que a terapia nutricional pode exercer outros grandes benefícios ao tratamento oncológico por meio da minimização dos efeitos adversos produzidos pelo tratamento antineoplásico, promovendo um melhor estado de saúde ao paciente. Estudos indicam que alguns nutrientes antioxidantes, como as vitaminas A, C e E minimizam os efeitos tóxicos produzidos pelas drogas antineoplásicas e

interferem positivamente na resposta ao tratamento empregado.⁷ As interações entre antineoplásicos e antioxidantes promovem a potencialização do mecanismo de ação das drogas, resultando em diminuição do tamanho do tumor com produção de menores efeitos colaterais, melhoria da qualidade de vida dos pacientes oncológicos e maior tempo de sobrevida.⁸⁻¹⁰

Este artigo tem por objetivo apontar os principais benefícios encontrados com a administração concomitante de vitaminas antioxidantes e drogas antineoplásicas, contribuindo para a terapia nutricional e ampliando sua atuação junto o tratamento oncológico.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão da literatura nacional e internacional, entre os anos de 1984 e 2000, a respeito dos temas antioxidantes e quimioterapia antineoplásica. Os antioxidantes abordados foram as vitaminas A, C e E e correspondem aos mais estudados e os que tem apresentado melhores resultados. Os antineoplásicos citados foram: adriamicina, 5-fluoracil, ciclofosfamida, vincristina, etoposide, metotrexato, epirrubina e cisplatina, porque são os mais utilizados na prática médica. Este artigo foi elaborado tendo como base os mais importantes periódicos especializados nos temas antioxidantes e drogas antineoplásicas e em pesquisas experimentais.

FORMAÇÃO DE RADICAIS LIVRES PELA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Os Radicais Livres (RL) são definidos como qualquer espécie de existência independente que contém um ou mais elétrons desemparelhados. São altamente reativos e instáveis, possuindo vida curta.^{11,12} A formação destas moléculas ocorre naturalmente no organismo de todos os seres vivos, devido à exposição ao oxigênio molecular. Os efeitos dos prejuízos causados pelo oxigênio variam de acordo com o

organismo estudado, idade, estado fisiológico e dieta.¹² Os RL são produzidos por modificações químicas de proteínas, lipídios, carboidratos e nucleotídeos, resultando em uma variedade de consequências biológicas, incluindo lesão tecidual, mutação, carcinogênese, comprometimento do sistema imunológico, doenças e morte celular.¹³ A produção aumentada das espécies de oxigênio reativo (EOR) ou o desequilíbrio entre a disponibilidade dos antioxidantes para neutralizar estas espécies podem conduzir ao chamado estresse oxidativo.¹³⁻¹⁶

A formação dos RL pela quimioterapia antineoplásica, embora indesejada, é necessária, pois é parte do mecanismo de ação destas drogas. A maioria dos agentes antitumorais interfere na síntese de ácido desoxirribonucléico (ADN) e ácido ribonucléico (ARN) de proteínas ou no funcionamento adequado de moléculas pré-formadas.¹⁷ Este fato proporciona a liberação de várias substâncias tóxicas ao organismo, que afetam células saudáveis de tecidos de rápida proliferação celular; além disso, estes agentes não são seletivos e, como consequência, afetam também as células normais. Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição, da concentração plasmática e da droga utilizada. Os efeitos colaterais mais frequentes são: mielodpressão, alopecia e alterações gastrointestinais.^{1,18} A quimioterapia pode ser realizada com a aplicação de um ou mais agentes antineoplásicos que, por possuírem mecanismos de ação variáveis, dificultam a resistência adquirida pelo tumor a certas drogas e assim, permitindo um melhor controle da neoplasia.^{1,4}

As evidências da importância das EORs na terapia oncológica indicam que o nível de EOR varia de acordo com o tipo de tratamento, incluindo, quimioterapia, imunoterapia, radioterapia e terapia hormonal. A formação destas substâncias, embora indesejável, é necessária para que ocorra o controle e a erradicação do tumor. Porém, existem complicações decorrentes deste fato, como a cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, renal e hepática. Os únicos compostos capazes de inibir a formação de RL são os antioxidantes, os quais impedem, através de sua própria redução, o dano oxidativo celular e minimizam a toxicidade causada pelos RL.¹⁹

AS VITAMINAS ANTIOXIDANTES E AS DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

Os antioxidantes são substâncias que, mesmo presentes em baixas concentrações, são capazes de atrasar ou inibir as taxas de oxidação.^{11,15} A classificação mais utilizada para estas substâncias é a que as divide em dois sistemas, o **enzimático**, composto pelas enzimas produzidas no organismo, e o **não-enzimático**, fazendo parte deste grupo as vitaminas e outras substâncias como os flavonóides, licopeno e bilirrubina.¹⁵

Os antioxidantes agem nas três linhas de defesa orgânica contra as Espécies de Oxigênio Reativas (EOR). A primeira linha, que é a de prevenção, se caracteriza pela proteção contra a formação das substâncias agressoras. A segunda linha é a interceptação, e neste estágio os antioxidantes precisam interceptar os RL, os quais, uma vez formados, iniciam suas atividades destrutivas. E a última linha é o reparo. Ela ocorre quando a prevenção e a interceptação não foram completamente efetivas e os produtos da destruição pelos RL estão sendo continuamente formados em baixas quantidades e desta forma podem se acumular no organismo.¹⁹

O sistema não enzimático é composto pelas vitaminas A (retinol), E (β -tocoferol) e C (ácido ascórbico) e outros compostos como a metalotioneína, bilirrubina e ácido úrico, o zinco e o selênio.¹¹ Neste artigo serão relatados somente os efeitos que as vitaminas antioxidantes exercem quando associadas aos quimioterápicos antineoplásicos.

VITAMINA A

A vitamina A foi a primeira vitamina lipossolúvel a ser reconhecida em 1913 e o β -caroteno é o carotenóide encontrado na natureza com maior poder de formação de vitamina A e é capaz de conferir proteção contra diversos tipos de tumores em animais.²⁰ Entre as suas funções está a capacidade de inibir a oxidação de compostos pelos peróxidos. O mecanismo pelo qual estas substâncias protegem os sistemas biológicos contra os danos mediados pelos RL parece depender da taxa de repressão da reação de formação dos RL.²¹

Os retinóides estão envolvidos em numerosos processos fisiológicos, incluindo a diferenciação celular e o controle desta, e a apoptose, que é a morte celular programada. Eles inibem o crescimento de células malignas no epitélio escamoso e induzem a remissão da leucemia mielocítica aguda, atuando no crescimento e no controle da diferenciação destas células.²⁰ Além destas funções, os retinóides são excelentes “varredores” de EOR e também protegem as células dos danos oxidativos.²⁰

Lamson e Brignall¹⁰ (1999) apontam pesquisas que relacionaram as propriedades antiblásticas da vitamina A, sugerindo o aumento do efeito citotóxico com toxicidade reduzida. Estudos *in vitro* usando células humanas de câncer de pulmão demonstraram que a incubação com ácido retinóico provocou aumento da sensibilidade do tumor ao etoposide e resistência do mesmo à doxorrubicina. Foi observado também que, em ratos, a administração de vitamina A associada ao metotrexato minimiza o dano intestinal sem inibir a atividade antineoplásica da droga.

A combinação de drogas e vitaminas antioxidantes pode ser utilizada e parece ser benéfica para o tratamento de pacientes com câncer gástrico. A suplementação de vitamina A (3000 UI) e vitamina E (70 mg de acetato de α -tocoferol) em pacientes com câncer gástrico recebendo quimioterapia com metotrexato, 5-fluoracil, epirrubicina e leucovorin, produziu uma taxa de remissão do tumor em torno de 50%, incluindo 10% de remissão total. A média de sobrevida foi de 12,3 meses para os pacientes que receberam a suplementação, em comparação ao grupo controle, cuja média foi de 3,1 meses. Os autores concluíram que a associação das drogas antiblásticas com as vitaminas antioxidantes proporciona melhores condições de vida, atribuindo este fato às propriedades antioxidantes dos nutrientes citados.²²

VITAMINA E

A vitamina E é outro antioxidante dietético de grande importância, e sua forma mais importante é o α -tocoferol.²¹ Sua função como antioxidante é proteger os tecidos adiposos do ataque de RL, como por exemplo, a formação de radicais peróxidos a partir de ácidos graxos poliinsaturados nas membranas fosfolipídicas.²³⁻²⁵

A vitamina E é capaz de inibir o crescimento das células malignas de linfomas e de câncer de mama *in vitro*. Ela impede que as células tumorais continuem o ciclo celular, interrompendo-o na fase G₁ e conduzindo à apoptose. Em estados de deficiência desta vitamina, os danos celulares causados pela produção de RL pelo tumor causam peroxidação lipídica e destruição celular.¹⁰

Além dos efeitos citados, o α -tocoferol é capaz de reduzir a lesão renal causada pela adriamicina (ADR), a qual se reflete através da melhora da função glomerular.²⁶ O α -tocoferol também está envolvido na prevenção da alopecia que é um dos muitos estresses físicos e psicológicos ocasionados pelos agentes antineoplásicos. O grau de perda de cabelo depende da droga usada, dosagem, programação e da via de administração. Entre as drogas com maior potencial para induzir a alopecia estão a doxorrubicina, ciclofosfamida e vincristina. Em um estudo, onde foram administradas altas doses de α -tocoferol (1600 UI/d), dadas 72 horas antes do início da quimioterapia, cerca de 69% dos pacientes não desenvolveram o distúrbio.²⁷

Os efeitos quimioterapêuticos da ADR e do 5-fluoracil podem ser potencializados com a adição de vitamina E. Quando há o aumento da concentração de vitamina E verifica-se também a elevação do efeito da droga. Desta forma, a suplementação de vitamina E deve ser cuidadosa, pois pode causar toxicidade as células sadias devido à elevação da atividade da ADR. Esta atuação da vitamina E ocorre em doses consideradas normais, isto é, em níveis plasmáticos de $10,2 \pm 2,4 \mu\text{g/mL}$.²⁸ O efeito citado produz redução do tamanho do tumor, quando as células tumorais são tratadas com estas associações.

VITAMINA C

O ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel e antioxidante que reage diretamente com o oxigênio simples, radical hidroxila e radical superóxido, além de regenerar a vitamina E. Além disto, esta vitamina mantém as enzimas tiols em seus estados reduzidos e poupa a glutatona peroxidase, que é um importante antioxidante intracelular e cofator enzimático.²⁹

O efeito modulador de altas doses de vitamina C e E e suas combinações sobre o efeito clastogênico da doxorubicina na medula óssea de animais foi investigado e os resultados mostraram que os animais tratados somente com doxorubicina apresentaram alta frequência de aberrações cromossômicas, bem como metáfases anormais. Quando as vitaminas C e E, foram administradas sozinhas ou em associação com a droga, na quantidade de 100 mg/Kg de peso, de cada vitamina, produziram redução no número total de aberrações cromossômicas e na percentagem de metáfases anormais, induzidas pela doxorubicina.³⁰ Então, pode-se dizer que a administração concomitante de vitaminas antioxidantes e antineoplásicos é importante, pois parece proteger as células sadias dos danos causados pelas drogas, principalmente as células dos tecidos de rápida proliferação celular.³⁰

Foi avaliada a capacidade do 6-bromo-6-dioxi-L-ácido ascórbico (6-BrAA), um análogo do ácido ascórbico, em reduzir a toxicidade causada pela cisplatina. Os autores observaram que o mecanismo envolvido com a toxicidade a várias drogas usadas no tratamento de câncer, incluindo a cisplatina, é devido ao dano oxidativo. Esta droga interage com os lipídios e afeta enzimas. Este mecanismo foi evidenciado pela inibição da síntese de proteínas, tendo como consequência o prejuízo celular do aumento da peroxidação lipídica em rins e fígados de ratos.³¹ Foi observado que o efeito protetor do 6-BrAA contra a toxicidade da cisplatina, *in vivo*, depende da dosagem da droga. Os dados desta pesquisa mostram proteção contra a nefrotoxicidade, hepatotoxicidade ou toxicidade esplênica obtida com o uso de cisplatina e 6-BrAA (10 mg/Kg de peso).³¹ Estes achados são importantes no planejamento racional do uso do 6-BrAA e abre novas possibilidades para o potencial terapêutico de intervenções no câncer. A vitamina C também reduz o número da aberrações cromossômicas produzidas pela cisplatina.³²

CONCLUSÃO

Com base na bibliografia consultada, é possível concluir que as interações entre antioxidantes e agentes antineoplásicos produzem benefícios importantes aos pacientes oncológicos, contribuindo para o

sucesso do tratamento empregado. Dentre estes benefícios, destaca-se a capacidade que os antioxidantes possuem em potencializar os efeitos das drogas antineoplásicas. Este fato é especialmente importante porque possibilita a redução dos efeitos colaterais causados por estes medicamentos, através da diminuição da dose administrada, sem que haja prejuízo nos seus efeitos terapêuticos.

Um outro fato positivo verificado é que os antioxidantes, por si só, também conseguem controlar o crescimento tumoral sem produção de toxicidade, porém com menor eficiência do que as drogas antitumorais. Mas, ao associar estas duas substâncias pode-se alcançar o efeito desejado com menores efeitos colaterais, uma vez que os antioxidantes minimizam a toxicidade causada pelas drogas ao interagirem com os RL.

É importante uma triagem pré-tratamento da quantidade corpórea de antioxidantes para prever o nível de efeitos colaterais que poderão surgir, e determinar que medidas terapêuticas poderão ser realizadas para minimizar tais acontecimentos, pois se sabe que a redução de antioxidantes está relacionada com a carcinogênese, o aparecimento de metástases e com o fracasso do tratamento oncológico.

Os estudos a respeito da associação de vitaminas antioxidantes e drogas antineoplásicas mostram a importância da manutenção dos níveis destes nutrientes para o paciente oncológico. Estas medidas podem ser realizadas através de intervenções nutricionais efetivas, as quais irão permitir um estado nutricional adequado ao paciente, capaz de suportar o tratamento oncológico proposto com maior tolerância e melhor qualidade de vida.

Apesar de tão promissores os resultados provenientes da terapia nutricional com antioxidantes aplicada ao paciente oncológico, a pesquisa a respeito deste tema ainda é muito reduzida, se for levada em consideração a grande possibilidade de combinações entre estes nutrientes e agentes antineoplásicos, e além disto, esta terapia é ainda muito pouco empregada no tratamento de pacientes oncológicos no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2a ed. rev. atual. Rio de Janeiro: Pro - Onco, 1999.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999. Rio de Janeiro, 1999.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000. Rio de Janeiro, 2000.
4. Bonassa, EMA. Enfermagem em quimioterapia. Atheneu, 1998.
5. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. Cecil medicina interna básica. 3a ed. Guanabara Koogan, 1994.
6. Mercadante S. Nutrition in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996;4:10-20.
7. The Life Extension Foundation. Cancer treatment protocol for additional information chemotherapy. 1997.
8. Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, et al. Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol* 1998;9(12):1331-7.
9. Bhuvaramurthy V, Balasubramanian N, Govindasamy S. Effect of radiotherapy and chemoradiotherapy on circulating antioxidant system of human uterine cervical carcinoma. *Mol Cell Biochem* 1996;158:17-23.
10. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Alternative Med Rev* 1999; 4:304-29.
11. Maxwell SRJ. Prospects for the use antioxidant therapies. *Drugs* 1995;49:345-61.
12. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev* 1994;52:253-65.
13. Stohs SJ. The role free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1996; 6:205-28.
14. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16:33-50.
15. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993;215:213-19.
16. Chinery R, Brockman JA, Peeler MO, Shyr Y, Beauchamp RD, Coffey RJ. Antioxidants enhance the cytotoxicity of chemotherapeutic agents in colorectal cancer: a p53-independent induction of p21WAF1/CIP1 via C/EBP β . *Nat Med* 1997;3(11):1233-41.
17. Skeel RT. Manual de quimioterapia. 3a ed. Medsi, 1993.
18. Harvey RA, Champe PC. Farmacologia ilustrada. 2a ed. Artmed, 1998.
19. Kong Q, Lillehei KO. Antioxidant inhibitors for cancer therapy. *Med Hypotheses* 1998;51:405-9.
20. Muindi JRF. Retinoids in clinical cancer therapy. *Cancer Treat Res* 1996;87:305-42.
21. Lederer J. Alimentação e câncer. 3a ed. Manole Dois, 1990.
22. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotxate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-91.
23. Hatckock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997;66:427-37.
24. Labriola D, Livingston R. Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology* 1999;13(7):1003-8.
25. Faber M, Coudray C, Hida H, Mousseau M, Favier A. Lipid peroxidation products and vitamin and trace element status in patients with cancer before and after chemotherapy including adriamycin, a preliminary study. *Biol Trace Elem Res* 1995;47(1/3):117-23.
26. Washio M, Nanishi F, Okuda S, Onoyama K, Fujishima M. Alpha tocopherol improves focal glomerulosclerosis in rats with adriamycin-induced progressive renal failure. *Nephron* 1994;68:347-52.
27. Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *South Med J* 1993;86:489-96.
28. Ripoll EA, Rama BN, Webber MM. Vitamin E enhances the chemotherapeutic effects of adriamycin on human prostatic carcinoma cells in vitro. *J Urol* 1986;136:529-31.
29. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1086-107.
30. Antunes LMG, Takahashi CS. Effects of high doses of vitamins C and E against doxorubicin-induced chromosomal damage in Wistar rat bone marrow cells. *Mutat Res* 1998;419:137-43.
31. Šverko V, Radacic M, Gavella M, Lipovac V, Ljubenkovic I, Eckert-Maksic M. Effect of cisplatin and 6-bromo-6-deoxy-L-ascorbic acid on some biochemical and functional parameters in mice. *Toxicology* 1999;137:23-34.
32. Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B, Andreotti PE, Krebs D, Bruckner HW. Ascorbic acid (Vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett* 1996;103(2):183-89.