

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Suplementos Alimentares no Doente Oncológico

Francisca Moita de Oliveira Natário

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa
Morgado Figueira, Professora Associada com Agregação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Suplementos Alimentares no Doente Oncológico

Francisca Moita de Oliveira Natário

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa
Morgado Figueira, Professora Associada com Agregação

2024

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a toda a minha família que me apoiou desde o primeiro dia de faculdade até ao momento da entrega deste trabalho.

Um agradecimento especial aos meus pais porque sem a sua ajuda e apoio nada disto seria possível. À minha irmã e melhor amiga Catarina por todo o carinho e por ter estado sempre comigo.

Quero também agradecer aos amigos que me acompanham desde sempre: Catarina, Daniela, Joana C., Joana Q., Matilde, Mariana e Pedro e às amigas que fiz na Faculdade de Farmácia, Beatriz, Catarina, Joana, Liliana, Mafalda, Matilde e M^a Inês. Este trabalho marca um fim de um percurso nesta faculdade que não teria sido o mesmo sem elas.

Por último, agradeço à Professora Doutora Maria Eduardo Figueira, a minha orientadora, por toda a ajuda, disponibilidade e amabilidade na construção deste trabalho ao longo destes meses.

Resumo

Atualmente, a doença oncológica é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Todos os anos cerca de 2.6 milhões de pessoas são diagnosticadas com esta doença, e conseqüentemente, sujeitas a tratamentos oncológicos que têm um grande impacto na sua qualidade de vida.

A gestão de uma doença oncológica é complexa para os doentes que, adicionalmente, têm de lidar com um grande número de efeitos adversos da terapêutica. Estas podem ser imediatos como os gastrointestinais (com uma elevada prevalência) com um grande impacto na dieta e no estado nutricional do doente, e/ou efeitos a longo prazo como a osteoporose, entre outros. Apesar da rápida evolução a nível da terapêutica anti-neoplásica é necessário o investimento em alternativas e soluções que providenciem mais conforto ao doente e melhorem a sua qualidade de vida no que toca aos efeitos adversos desta terapêutica.

Os suplementos alimentares têm sido cada vez mais expressivos no mercado com uma grande procura por parte dos consumidores. Alguns doentes procuram estas terapêuticas complementares para melhorar sintomas associados a esta patologia. Certos suplementos alimentares parecem ter um papel benéfico nalguns efeitos adversos da terapêutica oncológica. Ao longo dos anos têm-se realizado estudos que apontam para a eficácia de alguns suplementos como por exemplo: a glutamina, os ómega 3, cálcio e vitamina D, entre outros. Enquanto para alguns suplementos a sua eficácia e segurança é mais estudada, há ainda muito caminho a ser percorrido no que toca a recomendações de suplementos para o alívio de algumas destas condições.

Apesar de haver estudos que suportam estes benefícios, nem todos são ensaios clínicos robustos com número adequado de participantes de onde possam surgir recomendações fortes por parte das entidades responsáveis.

O papel do profissional de saúde é fundamental no que toca a aferir a possível eficácia e, principalmente, a segurança deste tipo de produtos e a sua utilização pelos doentes.

Palavras-chave: Suplemento alimentar; cancro; reações adversas; doente oncológico.

Abstract

Cancer is currently one of the main causes of death worldwide. Every year around 2.6 million people are diagnosed with this disease, and consequently undergo cancer treatments that have a major impact on their quality of life.

Managing an oncological disease itself is complicated for patients who, in addition, have to deal with a large number of adverse effects of cancer therapy. These can be immediate, such as gastrointestinal problems (which are highly prevalent) with a major impact on the patient's diet and nutritional status, and/or long-term effects such as osteoporosis, among others. Despite the rapid evolution of anti-neoplastic therapy, it is necessary to invest in alternatives and solutions that provide more comfort to the patient and improve their quality of life in terms of the adverse effects of this therapy.

Dietary supplements have become increasingly popular on the market, with great consumer demand. Some patients seek these complementary therapies to improve symptoms associated with cancer. Some dietary supplements appear to play a beneficial role in some of the adverse effects of cancer therapy. Over the years, studies have shown the efficacy of some supplements, such as glutamine, omega-3, calcium and vitamin D, etc. While for some supplements their efficacy and safety is better understood, there is still a long way to go when it comes to making recommendations for supplements to relieve some of these conditions.

Although there are studies that support these benefits, not all of them are robust clinical trials with an adequate number of participants from which strong recommendations can emerge.

The role of the health professional is fundamental when it comes to gauging the possible efficacy and, above all, the safety of this type of product and its use by patients.

Keywords: Dietary supplement; cancer; adverse reactions; cancer patient.

Abreviaturas

5-FU – 5- Fluoruracilo

AA - Ácido Araquidónico

ALA – Ácido α -Linolénico

ASAE- Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

ATP – Adenosina Trifosfato

CAR T – *Chimeric antigen receptor T cells*

CN – Caquexia Neoplásica

COX – Cicloxigenase

DGAV- Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

DHA - Ácido Docosahexanóico

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DPA- Ácido Docosapentanóico

EFSA - Autoridade Europeia para Segurança Alimentar

EGCG - Galato de Epigallocatequina

EPA – Ácido Eicosapentanóico

ERGF – Fator de Crescimento Epidérmico/recetor tipo 1 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano.

ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FAO - Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura

GI – Gastrointestinal

GTC - Catequinas do Chá Verde

HER2 - Recetor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

HPV - Vírus do Papiloma Humano

IFN – Interferão

IL - Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

MASCC/ISOO - Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology

MO – Mucosite Oral

NF-Kb - Fator Nuclear kappa B

NVIQ – Vômitos Induzidos pela Quimioterapia

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS - Organização mundial de saúde

PEG2 - Prostaglandia E2

PGI2 - Prostaciclina I₂

PIF – Fator Indutor da Proteólise

PTH – Hormona paratiroide

PUFAs - Ácidos gordos polinsaturados

QDV – Qualidade de Vida

QT - Quimioterapia

RAM – Reação Adversa ao Medicamento

ROS – Espécies Reativas de oxigénio

RT - Radioterapia

SA – Suplemento Alimentar

SNC - Sistema Nervoso central

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TXA2 - Tromboxano A2

UE – União Europeia

VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

Índice:

Nota Introdutória.....	10
Objetivos.....	11
Métodos.....	12
1 Suplementos Alimentares.....	13
1.1 Enquadramento legal.....	13
1.2 Utilização de suplementos alimentares.....	15
1.3 Utilização de suplementos alimentares em doentes oncológicos.....	16
2 Doença Oncológica.....	17
2.1 Definição.....	17
2.2 Como se desenvolve cancro?.....	19
2.3 Fatores de risco.....	19
2.4 Epidemiologia.....	20
2.4.1 Epidemiologia em Portugal.....	20
3 Terapêutica Oncológica.....	22
3.1 Tipos de terapêutica oncológica (classes de fármacos).....	22
3.1.1 Quimioterapia.....	22
3.1.2 Terapêutica-alvo (targeted therapy).....	22
3.1.3 Imunoterapia.....	23
3.1.4 Hormonoterapia.....	23
3.1.5 Radioterapia.....	23
3.1.6 Cirurgia.....	24
4 Efeitos adversos da terapêutica oncológica e o papel dos suplementos alimentares.....	25
4.1 Estado nutricional do doente oncológico.....	27
4.1.1 Caquexia neoplásica.....	29
4.1.1.1 Ingestão proteica.....	30
4.1.1.2 Ácidos gordos ómega-3.....	31
4.2 Distúrbios gastrointestinais.....	33
4.2.1 Probióticos.....	33
4.2.2 Mucosite.....	34
4.2.2.1 Glutamina.....	35
4.3 Osteoporose.....	36
4.3.1 Cálcio.....	37
4.3.2 Vitamina D.....	38
4.4 Cansaço no doente oncológico.....	38
4.4.1 Melatonina.....	39
5 Suplementos alimentares na prevenção da doença oncológica.....	41
5.1.1 Compostos fenólicos.....	41
5.1.1.1 Chá verde.....	41
5.1.1.2 Curcumina.....	42
5.1.1.3 Antocianinas.....	43
6 Precauções na utilização de suplementos alimentares em doentes oncológicos.....	45
6.1 Suplementos alimentares desaconselhados em doentes oncológicos.....	45
6.2 Problemas de segurança de suplementos alimentares sem aconselhamento médico.....	47
7 Conclusões.....	50
Referências Bibliográficas.....	51

Índice de Figuras:

Figura 1 – Incidência e mortalidade de cancro em Portugal e na UE(18).	21
Figura 2 - Estrutura química do ácido α -linolénico (ALA) (40).....	31
Figura 3 - Algoritmo para avaliar o uso de suplementos alimentares em doentes oncológicos. Adaptado de Michaud L et al. (85).....	49

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Causas comuns para uma ingestão de nutrientes diminuída em doentes oncológicos. Adaptado de Paula Ravasco (8).....	28
---	----

Nota Introdutória

A doença oncológica afeta um grande número de pessoas, é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Temos cada vez mais informação, estudos e abordagens terapêuticas para estes doentes. As reações adversas à medicação do doente oncológico são muitas e estão descritas. Compete ao profissional de saúde indicar possíveis medidas para as minimizar, melhorando a qualidade de vida do doente oncológico.

Atualmente o mercado de suplementos alimentares tem crescido nas últimas décadas e com isso, aumentam os estudos sobre a possibilidade da utilização destes produtos em doentes, especialmente nos doentes oncológicos.

No entanto, ainda há um longo caminho a percorrer no que toca à avaliação da eficácia, segurança e qualidade dos suplementos alimentares, bem como no conhecimento daqueles que podem trazer benefício ao doente e os que podem não ser apropriados.

É também crucial o doente informar a equipa de profissionais de saúde, nomeadamente o médico e o farmacêutico, de todos os produtos que toma, complementares à terapêutica instituída, que não tenham sido aconselhados pelo médico.

Objetivos

Com esta monografia pretende-se entender e definir o conceito de suplementos alimentares e reunir informação atualizada da acerca do uso destas substâncias em doentes oncológicos. Este trabalho visa também identificar os suplementos alimentares que apresentem benefício e eficácia na diminuição de efeitos adversos da terapêutica oncológica, e outros que apresentem potenciais benefícios nesta patologia. Pretende-se também realizar uma análise geral da segurança de utilização de suplementos alimentares e ainda potenciais riscos da sua utilização com a terapêutica oncológica.

Métodos

Para elaborar a presente monografia do tema “Suplementos Alimentares no Doente Oncológico” foram realizadas pesquisas sistemáticas de literatura através das plataformas *Pubmed* e *Google Shcolar* com preferência por bibliografia mais recente, nos últimos 10 anos. Foram também consultados web sites de autoridades reconhecidas e competentes nas áreas abordadas, e legislação em vigor.

Foram usados os seguintes termos para pesquisa: “*supplements in cancer*”; “*cancer drugs toxicity*” “*adverse effects of cancer therapy*”; “*mucositis and glutamin*” “*probiotics and chemotherapy induced diarrhea*”; “*fatty acids and cancer cachexia*” “*calcium and osteoporosis in cancer patients*”; “*risks of supplements in cancer patients*”; “*melatonin use in cancer patients*”; “*phenolic acids and cancer*” “*interactions of dietary supplements and cancer therapy*”.

De entre 126 artigos selecionados foram referenciados 69 artigos. Adicionalmente foi referenciada literatura disponível em *websites* de autoridades reconhecidas e relevantes na área da oncologia e dos suplementos alimentares, bem como decretos-lei e legislação em vigor.

1 Suplementos Alimentares.

1.1 Enquadramento legal

Suplemento alimentar (SA), de acordo com o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho (1) define-se como *“géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estretes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”*. Em Portugal os suplementos alimentares são regulados pelo decreto-lei mencionado anteriormente, que transpôs para a ordem jurídica nacional a Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados Membros respeitantes aos suplementos alimentares. Posteriormente, o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho foi alterado pelo Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho, de modo a permitir à Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), enquanto autoridade competente responsável pelas políticas de segurança alimentar, responder às novas exigências e garantir uma segurança alimentar eficaz, em prol da defesa do consumidor.

Suplementos alimentares podem conter um leque bastante variado de substâncias nutrientes e outros ingredientes, designadamente vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extratos de plantas.

Importa, contudo, salientar que um regime alimentar adequado e variado, em circunstâncias normais, fornece a um ser humano todas as substâncias nutrientes necessárias nas quantidades estabelecidas e recomendadas para a manutenção de um bom estado de saúde. Os suplementos alimentares não devem ser usados como substitutos de uma dieta variada e adequada. E, por isso, é obrigatório o rótulo conter esta menção.

Tendo em vista garantir um elevado nível de proteção dos consumidores e facilitar a sua escolha, os suplementos alimentares a colocar no mercado devem ser seguros e comportar uma rotulagem adequada.

A ingestão excessiva de vitaminas minerais ou outras substâncias presentes em SA pode provocar efeitos adversos, devendo, por isso, ser fixados, quando necessário, limites máximos de segurança para essas substâncias presentes nos suplementos alimentares, garantindo que a utilização normal dos produtos, de acordo com as instruções de utilização fornecidas pelo fabricante, é segura para os consumidores.

Para garantir que os suplementos alimentares são um complemento do regime alimentar, o suplemento deve ser declarado no rótulo dos mesmos estar presente no produto em quantidades significativas (1).

Sempre que se trata da introdução no mercado, os suplementos alimentares têm de ser notificados à DGAV pelo fabricante, distribuidor ou importador, antes de serem colocados no mercado, de forma a possibilitar o acompanhamento e controlo oficial dos suplementos alimentares (2). Qualquer alteração, seja de caráter administrativo, visual ou técnico deve ser notificada. Esta notificação é feita por via eletrónica. Se dentro do prazo de 60 dias após a notificação a autoridade competente não informar o notificante da sua decisão, presume-se que a decisão é favorável. Dos documentos a enviar que constituem o “Dossier de Notificação” fazem parte: a tabela de notificação, a cópia do rótulo e o folheto de informação ao consumidor (2,3).

As quantidades dos compostos presentes nos suplementos alimentares são fixadas em função da toma diária recomendada pelo fabricante, tendo em conta: os limites de segurança dos mesmos após avaliação científica dos riscos; a quantidade destes compostos ingerida através de outras fontes alimentares e a dose de referência para a população. Em Portugal não se definem valores neste âmbito, então a agência reguladora (DGAV) tem em consideração os pareceres da Autoridade Europeia para Segurança Alimentar (EFSA) (3).

A rotulagem dos suplementos alimentares deve conter a designação das categorias das substâncias que caracterizam o produto, uma advertência de que não se deve exceder a toma diária indicada, a indicação de que os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substituto de um regime alimentar variado e uma advertência sobre terem de ser guardados fora do alcance das crianças. No que toca a alegações, não

pode incluir menções que atribuam a suplementos alimentares propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades (2).

Compete à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), no âmbito das suas competências, a fiscalização do cumprimento das obrigações legais relacionadas com os suplementos alimentares (2).

O uso de suplementos alimentares prende-se com o conceito de Homeostasia, que se define como: estatuto de uma pessoa na qual os parâmetros das funções fisiológicas se apresentam dentro de limites considerados normais. Um suplemento alimentar deve contribuir apenas para uma otimização, manutenção ou apoio de um processo fisiológico. A promoção da saúde tem de ser desenvolvida dentro de intervalos fisiológicos normais. Atividade terapêutica, por outro lado, atua na restauração correção ou modificação dessa mesma função fisiológica, sendo este, o âmbito do medicamento. Assim, para aplicar o modelo da homeostasia é necessário definir uma dose mínima terapêutica, ou seja, a quantidade mínima de substância que se traduz num efeito terapêutico. O fabricante do suplemento alimentar, tem então, de ter a capacidade de evidenciar que o seu produto cumpre os critérios de homeostasia e que o efeito não ultrapassa os limites fisiológicos normais (4).

1.2 Utilização de suplementos alimentares

Por vezes, um regime alimentar ideal pode não estar a ser alcançado em relação a todas as substâncias nutrientes nem a todos os grupos populacionais devido, designadamente, ao estilo de vida. Por isso, tem-se verificado a existência de um número crescente de produtos comercializados como géneros alimentícios que constituem uma fonte concentrada de substâncias nutrientes, as quais são apresentadas como complemento aos nutrientes ingeridos num regime alimentar normal (1).

A evidência aponta que deficiências em micronutrientes, que resultam em consequências negativas, continuam a ter uma expressão significativa em problemas de saúde pública em todo o mundo. Mulheres e crianças pequenas em famílias com rendimentos mais baixos, assim como adolescentes e idosos, estão especialmente em risco. Uma nutrição pobre em vitaminas e minerais leva a graves consequências tanto na saúde como económicas, devido à perda de capacidade de produção e de

desenvolvimento. As organizações internacionais como a Organização mundial de saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) identificam como estratégias para melhorar a carência em micronutrientes: a educação alimentar das populações com o objetivo de aumentar a diversificação e qualidade da dieta, suplementação alimentar e fortificação dos alimentos, que é a prática de aumentar a concentração de micronutrientes nos alimentos para aumentar o seu valor nutricional (5)(6)(7).

Em muitas doenças e especialmente no doente oncológico, a desnutrição pode ter um impacto significativo no prognóstico e na resposta ao tratamento. A desnutrição advém de um estado inflamatório que promove a anorexia e conseqüentemente a perda de peso, que é altamente prevalente em doentes oncológicos. Entre 15 a 40% dos doentes reportam perda de peso (8).

1.3 Utilização de suplementos alimentares em doentes oncológicos

O mercado de suplementos alimentares na Europa está avaliado em cerca de 14 bilhões de dólares americanos e projeta-se que atingirá os 53.53 bilhões em 2032. O mercado está a crescer na população idosa e a procura de suplementos “vegan” e “natural” está a exibir uma trajetória crescente no consumo. Os dados de mercado também referem um aumento na procura de probióticos e de suplementos nutricionais relacionados com desporto e atividade física (9,10).

A utilização de suplementos alimentares, tornou-se cada vez mais popular entre os doentes com cancro, que acreditam que os SA não são tóxicos e são benéficos para a saúde, pelo que podem ser utilizados sem risco. Os estudos estimam que a prevalência da utilização de SA varia entre 18 e 95%, dependendo da população de doentes, do estadió do tumor e do contexto cultural. Um estudo realizado na Alemanha entre 2011-2012 e 2017-2019 com doentes oncológicos, onde se pretendia aferir o consumo de SA pelos doentes oncológicos, concluiu que 51% dos doentes reportou ter usado suplementos alimentares. Magnésio, cálcio, vitamina D e suplementos à base de plantas foram os SA mais consumidos. Os doentes reportam que as suas fontes de recomendação ou aconselhamento foram maioritariamente os *media*, profissionais de saúde, amigos e familiares e a *internet*(11).

2 Doença Oncológica.

2.1 Definição

As células naturalmente têm um ciclo de vida, dividem-se e crescem para renovar os tecidos. Quando envelhecem ou sofrem danos, morrem, e novas células tomam o seu lugar. Este processo pode falhar, resultando num crescimento e multiplicação de células anormais ou danificadas (12). Cancro define-se como um grande grupo de doenças que pode ter início em qualquer órgão ou tecido do corpo, quando células anormais proliferam descontroladamente, crescem para além das duas barreiras usuais e invadem os tecidos adjacentes ou se espalham para outros órgãos (metastizam), prejudicando, assim, os processos e funções fisiológicas saudáveis. Cancro pode afetar qualquer parte do corpo e pode ser definido pela sua localização ou pelo tipo de células em que teve origem. Podemos distinguir ainda entre neoplasias sólidas e hematopoiéticas (líquidas) - originadas no sangue ou medula óssea (13) (14). Clarificando a terminologia, “tumor” refere-se ao efeito de massa (tumefação) gerado pela acumulação e aumento de um tecido ou região. Por “neoplasia” entende-se que uma massa anormal de tecido é gerada pela proliferação descontrolada e persistente de células (13).

Cancro pode ser categorizado dentro de nove tipos, dependendo do tipo de células afetadas (14):

- i. Sarcoma- cancro que se forma nos ossos ou em tecidos moles;
- ii. Carcinoma – cancro que se forma nas células epiteliais em qualquer parte do corpo;
- iii. Leucemia – cancro que se forma na medula óssea;
- iv. Linfoma – cancro que começa em Linfócitos T ou B benignos;
- v. Mieloma Múltiplo – cancro que começa em células benignas no plasma;
- vi. Melanoma – cancro que se forma em células da pele (melanócitos);
- vii. Cerebral ou da medula espinhal – cancro que se forma em diferentes células do Sistema Nervoso central (SNC);
- viii. Tumores das células germinativas – cancro que ocorre nas células germinativas;

- ix. Tumores Neuroendócrinos – tumores que secretam hormonas.

Podem ser usados diferentes métodos de classificação de tumores. A classificação de tumores em graus é geralmente usada para descrever a aparência das células numa amostra de tecido. Na maioria dos casos, é realizada através da colheita de tecido de uma amostra do órgão ou sítio suspeito com auxílio de uma biopsia. Assim classifica-se:

- i. Grau 1 – Células bem diferenciadas ou aparentemente idênticas às normais;
- ii. Grau 2 – Células moderadamente diferenciadas;
- iii. Grau 3 – Células fracamente diferenciadas;
- iv. Grau 4 – Células indiferenciadas ou maioritariamente anormais;
- v. Grau X – Quando na impossibilidade de determinação

Os tumores podem ainda ser classificados de acordo com o sistema TNM, em que se avalia o tamanho e extensão do tumor primário (T) em que Tx revela que o tumor não pode ser medido, T0 revela ausência de tumor primário e T1, T2, T3 ou T4 em que, o maior número corresponde a um tumor maior, com mais crescimento para os tecidos circundantes. Classifica também o envolvimento dos nódulos linfáticos (N) em que podem ser classificados como Nx, quando o envolvimento com os nódulos não pode ser medido, como N0, quando não se verifica envolvimento dos nódulos linfáticos e com N1, N2 ou N3 em que quanto maior o número, maior o envolvimento dos nódulos linfáticos. Por último, classifica a presença ou não de metástase (M) em que se classifica com Mx, nos casos em que não é possível aferir a existência de metástase, M0 os tumores não metastizados e como M1 quando há presença de metástase.

Um outro método de estadiamento, estadia os tumores de acordo com a sua localização;

- i. Estadio 0 – carcinoma *in situ* (crescimento de células anormais que não se difundiram para tecido vizinho)
- ii. Estadio I – presença de cancro contido dentro do órgão ou do sítio em que teve origem.
- iii. Estadio II – presença de cancro maior do que no Estadio I e que se pode ter difundido para os nódulos linfáticos circundantes.

- iv. Estadio III – presença de cancro que já afetou os tecidos adjacentes e os nódulos linfáticos.
- v. Estadio IV – cancro metastizado.

Todos estes métodos de estadiamento e caracterização do cancro são cruciais para que se possa fazer um melhor e mais completo diagnóstico e conseqüentemente uma terapêutica dirigida e conseqüentemente mais eficaz para o doente oncológico (14) .

2.2 Como se desenvolve cancro?

O Cancro é uma doença genética, causada por alterações nos genes (mutações) que controlam o funcionamento celular, especialmente no que diz respeito aos mecanismos de crescimento e divisão celular. As mutações, de uma forma geral podem ter efeitos benéficos, neutros ou malignos. Estas alterações malignas estão associadas ao desenvolvimento de cancro. No entanto, as células têm mecanismos de proteção para prevenir a acumulação de danos no DNA (ácido desoxirribonucleico), que as protege de adquirir características potencialmente cancerígenas. Uma mutação pode originar a produção de proteínas com função anormal, pode originar o decréscimo de produção de uma proteína ou até à ausência da sua produção. Na sua generalidade, as células cancerígenas apresentam características que promovem a instabilidade e mutações no genoma bem como a promoção da inflamação. (15)

As mutações podem acontecer, por exemplo, durante a divisão celular, visto que este processo é de natureza complexa é suscetível a erros. Pode também acontecer por exposição a agentes que possam danificar o DNA, tanto agentes externos - radiação ou compostos químicos, como agentes endógenos - como radicais livres. Estes compostos definem-se com carcinogêneos. Por outro lado, pode haver uma herança genética de determinadas características que predisponham para o desenvolvimento de cancro. Estima-se que 10% dos cancros tenham origem em mutações herdadas geneticamente (16).

2.3 Fatores de risco

Na maioria dos casos, não é possível saber exatamente a causa pela qual se desenvolve cancro, no entanto, há evidencia de vários fatores de risco associados à doença oncológica.

De entre os fatores que se conhece que aumentam o risco de cancro estão o uso do tabaco (fortemente ligado a cancro do pulmão), infeções virais, por exemplo pelo vírus do papiloma humano (HPV), exposição a radiação, e fatores ambientais como um estilo de vida sedentário, exposição a poluição, obesidade e dieta. Um estado de inflamação consequente de obesidade, cria um estado crónico de stress que contribui para a carcinogénese e a progressão de cancro salientando assim a importância da dieta e atividade física regular, que mostrou ser benéfica na função hormonal e imunitária, o que é associado a um decréscimo na progressão de cancro (14).

2.4 Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial de Saúde, cancro é uma das maiores causas de morte em todo o mundo, sendo que em 2020 causou cerca de 10 milhões de mortes no mundo. Dados de 2020 demonstram que os cancros mais prevalentes são: cancro da mama (2.26 milhões de casos), cancro do pulmão (2.21 milhões de casos), cancro do colorretal (1.93 milhões de casos), cancro da próstata (1.41 milhões de casos), cancro da pele (1.20 milhões de casos) e cancro do estômago (1.09 milhões de casos).

Os cancros com maior mortalidade foram: cancro do pulmão, seguido de cancro do colorretal, cancro do fígado, cancro do estômago e cancro da mama, por ordem decrescente de mortes em 2020 (17).

2.4.1 Epidemiologia em Portugal

Segundo o relatório publicado pela OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico) cancro é a segunda principal causa de morte em Portugal, no entanto, a incidência estimada de cancro é uma das mais baixas na UE (União Europeia). Os cancros com taxas de incidência mais elevadas em Portugal são também os principais na UE, sendo que se destacam, por maior incidência, nos homens, o cancro da próstata, nas mulheres, o cancro da mama, em segundo lugar o cancro colorretal e em terceiro lugar o cancro do pulmão. Estes dois últimos são, igualmente, os principais responsáveis pela mortalidade por cancro (18).

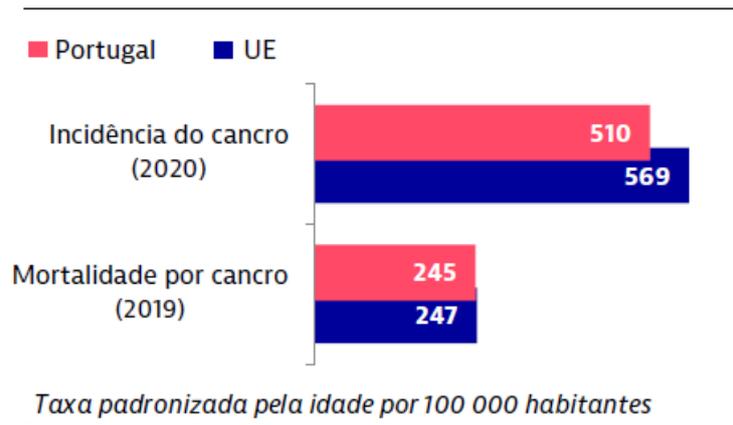


Figura 1 – Incidência e mortalidade de cancro em Portugal e na UE (18).

3 Terapêutica Oncológica

Oncologia tem sido um campo científico muito estudado, com evolução notável ao longo dos últimos anos. Temos visto uma melhoria nos resultados da terapêutica em doentes oncológicos, particularmente com a imunoterapia. À medida que se vão desenvolvendo novos medicamentos e mais eficazes, somos desafiados a gerir a sua potencial toxicidade. É importante que os profissionais de saúde tenham estejam alerta para possíveis efeitos secundários e saibam como agir na presença dos mesmos, em doentes oncológicos. (19)

3.1 Tipos de terapêutica oncológica (classes de fármacos)

Atualmente dispomos de uma grande variedade de tratamentos oncológicos. De uma maneira geral, a terapêutica oncológica pode dividir-se em dois grupos: terapêutica sistémica (quimioterapia, hormonoterapia, imunoterapia, terapêutica-alvo) e terapêutica local (cirurgia e radioterapia). A decisão terapêutica de entre todas as opções disponíveis é realizada tendo em conta o estadio, tamanho e localização do tumor (20).

3.1.1 Quimioterapia

Desenvolvida nos anos 90, ainda atualmente consiste numa parte integrante de muitos esquemas de tratamento oncológico. Os seus princípios fundamentais são a inibição do crescimento e proliferação de células. Não sendo totalmente específico para as células cancerígenas e afetando também tecidos saudáveis, é um tratamento sujeito a diversos efeitos adversos justificando a necessidade de regimes de doses precisos, monitorização na administração e acompanhamento regular dos doentes. Os agentes de quimioterapia podem ser classificados em diferentes categorias: Agentes alquilantes (como a cisplatina e a ciclofosfamida), antimetabolitos (como capecitabina, fluorouracilo, metotrexato), agentes inibidores de microtubulos (como vimblastina, vincristina e docetaxel) e inibidores da topoisomerase (como irinotecano e doxorubicina) (14,19).

3.1.2 Terapêutica-alvo (targeted therapy)

Este tipo de terapêutica funciona de forma dirigida a um alvo específico, como mutações específicas que normalmente permitiriam ao tumor crescer e multiplicar-se, contrastando assim com a quimioterapia. A terapêutica alvo engloba um vasto

conjunto de compostos que podem ser: anticorpos monoclonais que se ligam a recetores de superfície celular, ou moléculas inibidoras de alvos intracelulares. São exemplos desta terapêutica o trastuzumab, que tem como alvo o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), e o erlotinib, um inibidor da tirosina quinase do recetor do fator de crescimento epidérmico/recetor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico humano (EGFR) (14,21).

3.1.3 Imunoterapia

Nas duas últimas décadas, os desenvolvimentos científicos permitiram compreender melhor os mecanismos pelos quais os tumores manipulam o sistema imunitário o que se traduziu num aumento de terapêuticas de imunoterapia disponíveis. Imunoterapia consiste em potencializar o sistema imunológico a responder a células cancerígenas. Atualmente temos disponíveis vários tipos de terapêuticas imunológicas: inibidores do checkpoint, tratamento com anticorpos monoclonais, terapia com células CAR T (*chimeric antigen receptor T cells*), agentes imunomoduladores, de entre variadas modalidades de opções terapêuticas. A título de exemplo, inibidores do checkpoint como o pembrolizumab, um inibidor do PD1- ao bloquear o checkpoint, que normalmente serviria para impedir uma sobreativação imune, resulta uma ativação das células T que podem responder de forma mais eficaz às células cancerígenas (14,21,22).

3.1.4 Hormonoterapia

Hormonoterapia é usada para inibir ou alterar a regulação hormonal e consequentemente parar ou desacelerar o crescimento de células cancerígenas. Este tipo de tratamento é utilizado principalmente em cancro da próstata e da mama, mas também pode ser usado noutro tipo de cancros hormono-dependentes, por exemplo, cancro do endométrio ou tumores adrenais. A título de exemplo, dispomos de compostos como o anastrozole e letrozole, inibidores da aromatase, usados no cancro da mama, e a bicalutamida e nilutamida, como terapia de privação androgénica usada no cancro da próstata (14).

3.1.5 Radioterapia

Radioterapia (RT) funciona usando doses elevadas de radiação para inviabilizar células cancerígenas destruindo o seu DNA para além do que é reparável e conduzindo à morte celular diminuindo o tamanho do tumor. A radiação pode ser

administrada de forma externa (radioterapia externa) ou interna (ou braquiterapia). Na radioterapia externa, a fonte de radiação está a uma determinada distância do doente ao passo que, na braquiterapia, a fonte radioativa é colocada próxima do tumor através de implante. Radiação interna de uma fonte líquida é chamada de terapêutica sistémica. A radioterapia é não só usada para tratar cancro, mas também para aliviar sintomas e como tratamento preventivo de recidiva. Tratamentos de combinação de quimioterapia com radioterapia designam-se quimioradioterapia (14,23,24).

3.1.6 Cirurgia

A cirurgia pode ser realizada para remover tumores, total ou parcialmente ou aliviar os sintomas do cancro secundários à dor ou à pressão causada pelo tumor. A cirurgia pode ser aberta ou minimamente invasiva. Exemplos de cirurgias que podem ser realizadas incluem a remoção da mama (mastectomia), a remoção do útero (histerectomia), e a ressecção do intestino ou do cólon (14).

4 Efeitos adversos da terapêutica oncológica e o papel dos suplementos alimentares

Uma reação adversa ao medicamento (RAM), também conhecida como efeito adverso, define-se como uma resposta nociva, não intencional à toma de um medicamento (25). Estes efeitos adversos são esperados em medicamento usados no tratamento de cancro e o seu impacto na qualidade de vida do doente oncológico é significativo ao ponto de poder requerer uma interrupção ou até suspensão do tratamento (21). Uma das características que distingue a terapêutica oncológica de muitas outras é a frequência e a severidade de efeitos adversos mesmo em doses terapêuticas. Estes efeitos podem ser agudos ou crónicos, autolimitados, permanentes e podem, potencialmente, pôr em risco a vida do doente (26).

Os efeitos adversos e as sequelas de quimioterapia continuam a ser um motivo de preocupação dos doentes e médicos apesar da melhoria na eficácia oferecida atualmente (27). Os tecidos regenerativos que possuem uma elevada capacidade proliferativa, quando expostos à quimioterapia sustentam a maioria dos efeitos tóxicos. Alguns exemplos desses tecidos são a medula óssea, o trato gastrointestinal e folículos pilosos (26).

Toxicidade gastrointestinal (GI) é um dos efeitos adversos mais comuns entre agentes quimioterapêuticos. O seu efeito em células altamente proliferativas do trato GI leva a inflamação da mucosa, ulceração e perfuração. As manifestações de toxicidade mais comuns incluem a mucosite, disfagia, esofagite, gastrite, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ), diarreia obstipação e hepatotoxicidade (19). Apesar de alguns agentes terapêuticos estarem mais associados a sintomas GI, estima-se que a incidência destes seja 40%, nos doentes em quimioterapia standard e 100% nos doentes sujeitos a doses mais elevadas (28).

Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia continua a ser um dos efeitos adversos que provoca mais desconforto e receio associados à terapêutica. Este efeito é experienciado por 80% dos doentes, no entanto, a sua incidência e severidade dependem do agente quimioterapêutico, do seu poder emetogénico, duração do tratamento e fatores de risco do doente. O poder emetogénico é uma medida que traduz o quão provável de um agente quimioterapêutico causar emese. A

emetogenicidade é a característica mais importante de ser avaliada para que se consiga determinar o regime de profilaxia antiemética mais eficaz para cada doente. A título de exemplo, cisplatina e ciclosfosfamida são dois agentes altamente emetizantes (19).

Diarreia é um dos efeitos adversos mais comuns estimando-se a incidência entre 50-80% dos doentes. Os compostos maioritariamente responsáveis por este efeito adverso são a capecitabina, 5-FU, irinotecano, metotrexato e cisplatina. Considera-se que o mecanismo da diarreia induzida por quimioterapia é multifatorial devido a danos agudos na mucosa intestinal, incluindo a perda de epitélio intestinal em proliferação, a rutura da barreira mucosa e a absorção prejudicada de água e eletrólitos da parede luminal, resultando em diarreia.

Pode também considerar-se a toxicidade hematológica como um principal efeito adverso da terapêutica com quimioterapia. A quimioterapia pode resultar na destruição da atividade das células precursoras hematopoiéticas em proliferação o que se pode traduzir em complicações como anemia, neutropenia levando incidência de hemorragias e infeções potencialmente fatais (26).

A radioterapia é um tratamento localizado, pelo que os efeitos adversos são geralmente esperados nos tecidos mais próximos do volume irradiado (19). Ainda assim, na radioterapia são frequentes danos na pele como dermatites. As células da pele, por serem originárias de uma célula estaminal diferenciada de reprodução rápida, são relativamente radiosensíveis (21) bem como efeitos no trato GI (como diarreia, mucosite, vômitos, náuseas) que pode ter implicações no estado nutricional dos doentes (29). Neste âmbito destaca-se os efeitos adversos da RT da cabeça e do pescoço no que toca à mucosite e na RT na zona pélvica com as suas implicações nas complicações GI dos doentes, nomeadamente na diarreia, que em última instância pode levar a desidratação e dores que podem inclusivamente levar à interrupção dos tratamentos.

No que toca à terapêutica hormonal, os efeitos adversos mais comuns incluem afrontamentos, fadiga, osteoporose, um risco mais elevado para fraturas, trombose, acidente vascular cerebral e doença cardíaca (14).

Na imunoterapia, visto que o seu mecanismo aumenta a resposta imune, a maioria dos efeitos adversos são relacionados com inflamação, estes sintomas são potencialmente

graves ou até fatais, requerendo hospitalização (14). São comuns sintomas como dores, inchaço, vermelhidão, *rashes* na pele, febre e sintomas do tipo gripal (30).

Os medicamentos biológicos ou medicamentos dirigidos a um alvo específico, usados no tratamento do cancro, têm uma maior especificidade para um alvo, assim, contrastando com os restantes tipos de terapêuticas, têm efeitos adversos menos “não-específicos” que se destacam: toxicidade dermatológica, cardiotoxicidade, mielosupressão, neuropatia periférica, toxicidade pulmonar, e hepatotoxicidade (31).

4.1 Estado nutricional do doente oncológico.

O cancro é uma doença que tem um grande impacto na qualidade de vida dos doentes.

Os cuidados de saúde em oncologia, atualmente não se baseiam só na terapêutica farmacológica, é também importante um levantamento de informação clínica no que toca à experiência de cada doente e, alocar os recursos ao seu bem-estar geral tendo um impacto positivo na sua qualidade de vida (QDV). A QDV é um conceito dinâmico e multidimensional, determinada principalmente pelas necessidades individuais de cada doente (32) tem em conta fatores físicos, psicológicos e sociais, todos estes associados também à nutrição.

Desde o momento do diagnóstico, tratamento e até na fase pós tratamento, esta doença tem um impacto desestabilizador da saúde do doente. Tanto a doença como os tratamentos podem ter um grande impacto nas funções fisiológicas do organismo, e alterar de forma apreciável o estado nutricional dos doentes. Sabe-se que a nutrição tem um grande impacto não só no desenvolvimento da doença, como na resposta á terapêutica, recuperação e ainda prognóstico da doença (33).

A perda de peso não intencional é um aspeto que muito influencia a QDV e a sobrevivência dos doentes oncológicos. Muitos doentes apresentam uma perda de peso relacionada com a ingestão insuficiente de nutrientes derivado de problemas gastrointestinais causadas tanto pelo cancro como pela terapêutica oncológica, há também evidência de casos de perda de peso sem nenhuma razão claramente identificável (34). É necessário fazer um levantamento individualizado dos sintomas apresentados pelos doentes, a Tabela 1 enumera alguns exemplos de sintomas.

O tipo de cancro e a sua localização têm uma grande influencia no desenvolvimento de desnutrição, sendo os mais afetados os doentes com tumores sólidos, neoplasias gastrointestinais e da cabeça e do pescoço, os idosos e neoplasias avançadas. O tipo de terapêutica a que cada doente é sujeito também tem influência no seu estado nutricional, sabe-se que a QT tem como principais efeitos adversos as náuseas e vômitos, e que a radioterapia está associada a perda de peso em cerca de 90% dos doentes com cancro GI ou da cabeça e do pescoço (33).

A percentagem de perda de peso é um fator essencial na determinação do risco de desnutrição. Do ponto de vista clínico, a perda de peso muito significativa está relacionada a várias alterações metabólicas e hormonais, podendo refletir situações de caquexia neoplásica. (33)

Tabela 1 - Causas comuns para uma ingestão de nutrientes diminuída em doentes oncológicos. Adaptado de Paula Ravasco (8).

Causas comuns para uma ingestão de nutrientes diminuída em doentes oncológicos
--

- Deterioração no paladar, olfato e apetite como consequência do tumor e/ou terapêutica
- Preferências alimentares alteradas, evitação ou aversão a alimentos
- Problemas na ingestão (problemas dentários ou na mastigação)
- Disfagia, odinofagia e obstrução intestinal (total ou parcial)
- Saciedade precoce, náuseas e vômitos
- Dor, xerostomia, saliva espessa, dor de garganta, trismo
- Lesões orais e esofagite
- Mucosite induzida por radioterapia ou quimioterapia
- Enterite derivada de radioterapia
- Depressão e ansiedade
- Dor

4.1.1 Caquexia neoplásica

Desnutrição é definida como um estado nutricional em que a deficiência energética, proteica ou de outros nutrientes leva a efeitos nefastos mensuráveis na forma e função do corpo ou tecidos e na evolução clínica do doente. Está associada a uma maior taxa de morbidade e mortalidade e menor tolerância à terapêutica antineoplásica (35). Caquexia neoplásica (CN), é então uma forma específica de desnutrição, um termo que tem sido aplicado a uma quantidade de anomalias associadas a perda de peso em doentes oncológicos. CN é definida como uma síndrome multifatorial caracterizada por perda progressiva de massa muscular (com ou sem perda de massa gorda) que não consegue ser completamente revertida com suporte nutricional convencional que leva a um comprometimento funcional progressivo (34,36). CN é resulta de um balanço negativo de proteínas e energia determinado por ingestão alimentar reduzida devido a diminuição do apetite, alterações no metabolismo e ainda inflamação sistémica (8).

Em termos de diagnóstico Caquexia é definida como perda de peso involuntária superior a 5% nos últimos 6 meses ou um índice de massa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m² e perda de peso contínua superior a 2%, ou sinais de sarcopénia (perda de massa muscular com impacto tanto na força como na função musculoesquelética) e perda de peso contínua superior a 2% (34).

Ainda não foi possível identificar uma causa única para a caquexia. Há um conjunto de alterações metabólicas que contribuem para um aumento do gasto energético em repouso nestes doentes: aumento da produção de glicose, aumento da lipólise com aumento da produção de glicerol e ácidos gordos livres, e um aumento do *turnover* proteico comparativamente a indivíduos saudáveis. As células cancerígenas são consideradas células gastadoras, uma vez que metabolizam a glicose através de glicólise aeróbica evitando a fosforilação oxidativa mesmo em condições em que haja oxigénio disponível (fenómeno de Warburg). Este processo gera apenas 2 moléculas de ATP pelo que as leva a aumentar a quantidade de glicose metabolizada e se traduz num processo mais dispendioso. Uma das consequências desta via é a acumulação de lactato. Este lactato pode ser usado como substrato para a gliconeogénese pela via do ciclo que Cori, o que contribui para o hiper-metabolismo. Um aumento da atividade hepática devido a um metabolismo ineficiente e metabolicamente dispendioso

também é considerado como contributo para o gasto energético. A sarcopénia característica dos doentes com CN está relacionada com o aumento da ativação do fator indutor de proteólise (PIF) em circulação, que estimula a degradação das proteínas musculares esqueléticas, o PIF é secretado pelo tumor e acelera a atividade catabólica levando a um aumento da atividade proteolítica. Verifica-se também que a inflamação induzida pelo tumor tenha um papel importante na CN, com o envolvimento de citocinas pró inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), Interferão- γ (IFN- γ), Interleucina 1 (IL-1) e Interleucina 6 (IL-6). Estas citocinas iniciam uma cascata de eventos catabólicos que resultam no aumento do gasto energético, na supressão do apetite e na resposta de fase aguda (34,36,37) .

4.1.1.1 Ingestão proteica

Algumas fontes sugerem que a os doentes oncológicos beneficiariam de um maior aporte proteico, comparando com o valor normal recomendado em adultos saudáveis (0.8g/kg/dia), não só porque se revela um défice no aporte proteico, mas também por já terem sido relatadas melhorias na composição de massa muscular de doentes oncológicos. Assim, a ESPEN (European Society for Nutrition and Metabolism) recomenda que a ingestão proteica seja superior a 1g/kg/dia e se possível, chegar a 1,5g/kg/dia. Estudos metabólicos concluem que uma maior ingestão proteica promove o anabolismo muscular nestes doentes e por este benefício, justifica-se a recomendação de uma dieta rica em proteínas. Os suplementos proteicos líquidos parecem ser uma boa opção para estes doentes (34,38).

Estão disponíveis no mercado várias apresentações de SA que podem ser benéficas para os doentes oncológicos. Entre elas apresentações hiperproteicas, hipercalóricas, com suplementação de vitaminas e minerais, dentro dos valores de referência do nutriente, que também são recomendados pela ESPEN, visto que alguns doentes podem apresentar carências de micronutrientes (38,39).

Alguns SA apresentam também soluções para os doentes que manifestam alterações no paladar e no olfato, com sabores sensoriais desenvolvidos nesse sentido. Disgeusia (alterações na perceção do paladar) é um sintoma muito comum associado a doentes que realizam radioterapia para o cancro da cabeça e do pescoço, e QT, principalmente com derivados de platina, taxanos e irinotecano.

4.1.1.2 Ácidos gordos ômega-3

Os ômega-3 (n-3) são ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) que contêm uma das suas duas ligações duplas no terceiro átomo de carbono a partir da extremidade metil. Os principais ômega-3 provenientes da dieta são o ácido α -linolénico (ALA), ácido eicosapentanóico (EPA), ácido docosahexanóico (DHA) e o ácido docosapentanóico (DPA). As células dos mamíferos não são capazes de sintetizar ALA, sendo este assim considerado um ácido gordo essencial cuja obtenção é feita necessariamente através da dieta. No entanto, as células são capazes de metabolizar ALA e produzir EPA, DHA e DPA (40) . Estes PUFAs n-3 (EPA DHA e DPA) são normalmente referidos como ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (n-3 LCPUFAs) e são componentes estruturais importantes da membrana celular, contribuindo para várias funções da membrana incluindo fluidez, permeabilidade, atividade de enzimas e recetores ligados à membrana e transdução de sinais (41).

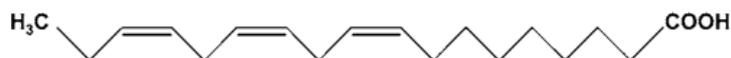


Figura 2 - Estrutura química do ácido α -linolénico (ALA) (40).

Peixe é uma das únicas fontes de n-3 LCPUFAs, havendo outras fontes como leite humano, óleo de *krill* (*Euphausia superba*) e mamíferos marinhos. No que toca a suplementos alimentares podem ser encontrados em forma de óleo de peixe, óleos de krill e *single cell oils* proveniente de microrganismos (42). Os rácios entre os n-3 LCPUFAs são variáveis, mas geralmente apresentam EPA e DHA em maior quantidade (41).

Os ômega-3, em particular o EPA e o DHA são conhecidos pelas suas propriedades anti-inflamatórias, reduzindo as citocinas pró inflamatórias, a atividade da ciclooxigenase-2 (COX-2), a produção de prostaglandina E2 (PGE2) e a atividade do fator nuclear kappa B (NF-Kb). Têm sido então usados para como abordagens complementares à terapêutica para a caquexia. As *guidelines* da ESPEN recomendam a administração de omega-3 em indivíduos com doença oncológica avançada, que

estejam a realizar QT, e que estejam em risco de perda de peso ou desnutrição para estabilizar ou melhorar o apetite, a estimular ingestão de alimentos e aumentar massa magra e o peso ponderal.

Um dos mecanismos cruciais pelo qual o EPA atua é na mediação da resposta inflamatória. O EPA é antagonista dos mediadores inflamatórios produzidos pelo ácido araquidônico (AA), como a prostaglandina E2 (PEG2), prostaciclina I₂ (PGI₂), tromboxano A₂ (TXA₂), pró inflamatórios. Adicionalmente, uma maior ingestão de EPA promove a produção de eicosanoides da série 3 e 5, leucotrienos com ação anti-inflamatória (por exemplo PEG3), vasodilatadora e antiagregante. Sabe-se também que diminui a resposta inflamatória em consequência da diminuição da ação de citocinas pró inflamatórias. Mais ainda, o EPA diminui a atividade das vias catabólicas como a degradação das proteínas, e mobilização de lípidos e o consumo reduzido de glucose no músculo induzido pelo PIF (43).

Os efeitos dos LCPUFAs têm sido extensivamente estudados no que toca a caquexia, mas os mecanismos exatos envolvidos nos seus efeitos ainda não são totalmente conhecidos. Vários ensaios clínicos demonstram resultados de melhoria no apetite, no aporte energético, aumento de peso ponderal, aumento de massa magra e na atividade física. Foram também reportados, nalguns estudos, uma diminuição dos sintomas de anorexia e fadiga assim como uma melhoria na qualidade de vida dos doentes sujeitos a QT (38).

No que toca a segurança na utilização de SA com ómega-3, quando usados em doses entre 4 a 6 g/dia (óleo de peixe) e 1 a 2 g/dia (ácidos gordos ómega-3) são bem tolerados. Foram apenas registados de alguns efeitos gastrointestinais ligeiros. Doses de EPA e DHA combinados até 5g/dia não levantam preocupações ao nível da segurança. Também não há evidência de que haja algum tipo de interações entre óleo de peixe e terapêutica oncológica, exceto com o ibrutinib, que a toma destes SA com este medicamento aumenta o risco de epistaxis (hemorragia nasal). Não há dados clínicos que demonstrem uma diminuição da eficácia da QT com a toma destes suplementos, pelo contrário, há evidência no que toca à potenciação da eficácia terapêutica com a suplementação destes agentes (38).

4.2 Distúrbios gastrointestinais

Como referido anteriormente os distúrbios GI são um efeito adverso muito comum da terapêutica antineoplásica. Tanto a quimioterapia como a radioterapia (principalmente em cancro na zona abdominal) podem estar associadas a diarreia, danificando diretamente as células intestinais, o que leva à destruição da barreira/mucosa intestinal. A diarreia pode ser causada pela redução significativa do tempo de trânsito dos alimentos através dos intestinos e por um crescimento bacteriano excessivo. Os antibióticos usados em terapêuticas podem também afetar o microbioma intestinal. (44,45)

4.2.1 Probióticos

No intestino humano, há mais de 100 triliões de bactérias simbióticas que constituem a flora intestinal. Estas bactérias afetam um número de funções do hospedeiro e a sua estabilidade é essencial para prevenir a infeção por patógenos. Nos últimos anos tem sido estudado o uso probióticos na prevenção e tratamento de doenças em humanos. Probióticos são definidos pela FAO como microrganismos vivos que, quando administrados na dose adequada, exercem um efeito de saúde benéfico no hospedeiro. Espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais comumente usados. Os probióticos podem manter um equilíbrio saudável da flora intestinal, tem sido mostrado que a suplementação com probióticos aumenta a variedade e composição da flora intestinal. Alguns destes probióticos estão associados a efeitos benéficos específicos, mas há outros que são considerados mais amplos e são partilhados por várias espécies de probióticos. Atualmente, algumas funções benéficas têm sido identificadas: regulação da flora intestinal, o reforço da função da barreira intestinal, a proteção do epitélio intestinal da invasão de patógenos bem como o fortalecimento da função imunitária (44,46,47).

As bifidobactérias e os lactobacilos podem combater o crescimento de bactérias nocivas, a toma de suplementos com probióticos pode então melhorar o microambiente intestinal e melhorar a função de barreira da mucosa e reduzir a ocorrência de diarreia nestes doentes. (44)

A utilização de probióticos como adjuvantes para melhorar os efeitos secundários gastrointestinais durante o tratamento do cancro também tem sido explorada através da avaliação clínica do possível benefício do probiótico durante e após a cirurgia, a

radioterapia e a quimioterapia. Alguns estudos demonstram que os probióticos conseguem melhorar e induzir reparação nas células destruídas pela radiação, bem como diminuir a incidência e severidade da diarreia induzida pela radiação (48,49). Recentemente um estudo randomizado controlado por placebo, demonstrou que os suplementos de probióticos podem melhorar a QDV e aliviar as reações adversas GI (incluindo diarreia, perda de apetite, obstipação, náuseas e vômitos) induzidas pela quimioterapia com fármacos à base de platina em doentes com cancro do pulmão submetidos a quimioterapia (50). As *guidelines* da MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology) também sugerem o uso de *Lactobacillus* pode ser benéfico na prevenção de diarreia induzida por RT ou quimiorradioterapia (51). Foi também demonstrado num ensaio clínico randomizado em doentes com cancro nasofaríngeo submetidos a quimiorradioterapia que a toma de um conjunto de probióticos reduziu a severidade da mucosite nestes doentes (52).

Algumas entidades ainda não reconhecem uma forte evidência na utilização de probióticos porque, apesar de haver evidência do seu benefício, o facto de serem estudadas diferentes espécies de probióticos, enfraquece a qualidade da evidência. Para além disso, também há preocupações de segurança no uso de probióticos por doentes imunocomprometidos (38). Uma das preocupações é a bacteriemia, ainda que considerada extremamente rara, foi evidenciada em doentes com comorbilidades graves aquando do consumo de probióticos (*Lactobacillus* e *Bifidobacterias*). (44)

4.2.2 Mucosite

Mucosite é um efeito adverso comum de radioterapia (principalmente na zona da cabeça e no pescoço), quimioterapia e quimiorradioterapia (53). A mucosite é caracterizada pelo eritema, inflamação e ulceração da mucosa do trato gastrointestinal. A mucosite oral (MO) está associada com dor, dificuldade a ingerir alimentos, engolir e relacionada com a necessidade de alimentação entérica ou parentérica, tendo assim um grande impacto no estado nutricional dos doentes, aumento do consumo de opioides e interrupções nos ciclos de tratamento oncológico e está também associada a uma diminuição da QDV. Em doentes imunocomprometidos a MO está associada com bacteriemia, aumento da duração da hospitalização e mortalidade (51,54). A MO pode ser estratificada em graus de 0 a 4, sendo que 0 representa ausência de mucosite e 4 representa um grave risco para a saúde do

indivíduo com envolvimento de úlceras necrose e sangramento, impedindo a alimentação do doente (55).

A patogênese da MO é complexa e envolve várias fases, começa com a destruição das células epiteliais da mucosa envolvendo destruição celular com dano do DNA, a atuação de espécies reativas de oxigênio (ROS), a indução de mediadores pró-inflamatórios (citocinas, TNF- α , IL- β) e alterações na matriz celular que levam ao aparecimento de lesões ulcerativas que podem sofrer uma colonização patogénica. Atualmente são usados no tratamento dos sintomas medicamentos como: anti-inflamatórios, antimicrobianos e analgésicos. Nos últimos anos tem sido estudado o potencial efeito da glutamina no alívio dos sintomas de MO (54,56).

4.2.2.1 Glutamina

Glutamina é o aminoácido mais abundante no corpo humano e é reconhecido como indispensável para o crescimento de células de rápida proliferação particularmente nas células epiteliais do trato gastrointestinal, incluindo as da mucosa oral. A glutamina contribui para a síntese proteica e participa na função imune, através da atividade antioxidante da enzima glutatona, um dos seus subprodutos. Atua também como precursor essencial da biossíntese de nucleotídeos (bases nitrogenadas-purinas e pirimidinas) em células de rápida proliferação (como fibroblastos, enterócitos, macrófagos e linfócitos). A necessidade de glutamina aumenta em situações de hipercatabolismo, o que resulta na redução considerável da sua concentração plasmática. Consequentemente, torna-se num aminoácido condicionalmente essencial em estados de stress metabólico, uma característica dos doentes oncológicos. Com a menor presença deste aminoácido há um comprometimento na manutenção da camada epitelial. (54)

Ainda não está totalmente estabelecido o mecanismo de como a glutamina atua na gestão de sintomas da MO no entanto, foi demonstrado que a glutatona protege contra o stress oxidativo e neutraliza a produção mediador pró-inflamatório prostaglandina E. Além disso, a glutamina apresenta funções e imunoreguladoras, servindo de substrato para os macrófagos e para os linfócitos B e T (56).

Têm sido realizados diversos estudos para comprovar o benefício de suplementação de glutamina no que toca a esta condição adversa do tratamento oncológico. Realizou-se em 2021 uma meta análise de ensaios clínicos randomizados dos efeitos da

glutamina na MO em doentes com cancro da cabeça e do pescoço (56) em 2020 realizou-se outra meta análise onde foram incluídos ensaios clínicos em doentes sob tratamento de RT ou QT. Em ambos os estudos, verificou-se que não houve diferenças a incidência de MO induzida por radiação nos grupos de doentes que tomaram glutamina comparando com o grupo de controlo. No entanto, concluiu-se que a glutamina diminuiu significativamente a severidade da MO, evidenciada pela redução da incidência de MO grave e reduzindo o grau de MO nos doentes. Para além disto a suplementação de glutamina reduziu significativamente as taxas de utilização de opioides, a alimentação por sonda nasogástrica e as interrupções na administração da terapêutica anti-neoplásica (57).

As *guidelines* da MASCC/ISOO sugerem a toma de glutamina como suplementação para doentes com cancro da cabeça e do pescoço sujeitos a tratamento com RT ou quimiorradioterapia (51).

4.3 Osteoporose

A osteoporose e as fraturas de fragilidade são problemas importantes em todo o mundo e devem-se tanto à perda de densidade mineral óssea como à sarcopenia estas condições estão associadas a um aumento da incapacidade, da morbilidade e da mortalidade (58). O cancro da mama é um dos cancros mais frequentes nas mulheres, e estima-se que as doentes com este cancro tenham um risco aumentado (68%) de osteoporose quando comparadas com mulheres que não tiveram cancro. Além deste, em doentes com cancro no colo do útero, foi descrita uma redução da densidade mineral óssea da coluna vertebral. As terapêuticas utilizadas na doença oncológica podem causar uma perda considerável de massa óssea e aumentar o risco de fratura por fragilidade. Entre estas, os inibidores da aromatase, a radioterapia, os e os agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (agonistas GnRH) podem contribuir para um aumento da remodelação óssea, levando à redução da densidade mineral e ao aumento do risco de fratura (59–61). Sabe-se que o estrogénio preserva o osso, leva a ativação dos osteoblastos e a deficiência em estrogénio leva à ativação dos osteoclastos e reabsorção óssea. Por conseguinte, a deficiência em estrogénio induzida pela terapêutica oncológica causa uma reabsorção óssea, e um aumento da fragilidade óssea nas doentes.

A radioterapia utilizada nas formas avançadas de cancro do colo do útero e do endométrio incide sobre as estruturas ósseas pélvicas, o que contribui para o desenvolvimento de fraturas pélvicas. É conhecido o facto de um tratamento com radiação em doses elevadas poder provocar atrofia do osso trabecular e um aumento do risco de fratura (61,62).

4.3.1 Cálcio

Cálcio é um componente extremamente importante no corpo humano, 99% do cálcio presente no corpo está contido no esqueleto. A homeostase do cálcio representa um papel vital na manutenção do esqueleto, regulação hormonal, transmissão de impulsos nervosos e função vascular. O cálcio da dieta é absorvido no intestino delgado e depois depositado nos ossos. O cálcio em excesso ou que não é absorvido é excretado na urina ou nas fezes. A homeostase do cálcio é mantida também com a ajuda da hormona paratiroide (PTH) e a calcitonina. Quando os níveis de cálcio descem, a PTH promove a libertação de cálcio dos ossos, e estimula a reabsorção de cálcio dos túbulos renais. Por outro lado, quando os níveis sanguíneos de cálcio aumentam, a calcitonina suspende a libertação óssea do cálcio e reduz a sua reabsorção nos túbulos renais (63).

O cálcio obtém-se na dieta e alguns dos alimentos mais ricos neste mineral são o leite, iogurte, sardinhas, soja e espinafres. (64)

A utilização de cálcio e vitamina D em doentes com osteoporose, mesmo na osteoporose relacionada com a terapêutica oncológica ainda é controversa. Algumas fontes e consensos internacionais (National Osteoporosis Foundation, National Academy of Sciences, Institute of Medicine, and US Preventive Services Task Force) recomendam a suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres com mais de 50 anos, e há estudos que comprovam a sua eficácia nesta população no que toca à diminuição do risco de fraturas e perda óssea (59,65,66). No entanto, há poucos estudos que comprovem a eficácia de suplementação destes dois compostos em doentes que receberam terapêuticas com inibidores da aromatase e da evidência disponível, não corrobora a eficácia da suplementação nestes doentes, ainda assim, há estudos em que ainda é feita esta recomendação (61).

Alguns efeitos adversos da toma de cálcio como suplementação começam a tomar alguma preponderância no aconselhamento destes SA, o cálcio em excesso tem sido

relacionado com efeitos cardiovasculares, particularmente com enfarte ou isquemia do miocárdio. Assim são necessários mais estudos e mais dados que demonstrem a eficácia da suplementação de cálcio neste tipo de doentes (63,66).

4.3.2 Vitamina D

A vitamina D é parte integrante da homeostasia do cálcio. A vitamina D é maioritariamente sintetizada na pele durante exposição aos raios UV B. A forma ativa da vitamina D- 1,25- dihidroxi- vitamina D que aumenta a absorção intestinal de cálcio, interage com a PTH e mantém a homeostase entre a quantidade de cálcio presente no sangue e nos ossos. Vitamina D, por si só é improvável que tenha alguma influência na prevenção de fraturas, este efeito evidencia-se em combinação com a suplementação em cálcio.

Para além da exposição solar aos raios UV B, vitamina D está presente em alguns alimentos como: salmão, óleo de fígado de bacalhau, sardinha e atum enlatados. (64)

A deficiência ou a insuficiência em vitamina D são prevalentes na população em geral, especialmente nas populações minoritárias e em particular em doentes oncológicos, podendo ser também considerada a suplementação nestes doentes (38,59). Esta deficiência em vitamina D pode dar-se devido ao facto do doente oncológico ser geralmente mais sedentário devido à sua condição e passar menos tempo ao ar livre exposto ao sol, que é a maior fonte desta vitamina. Pessoas obesas também têm tendência a ter níveis mais baixos de vitamina D no sangue, devido à sua maior distribuição e armazenamento nos tecidos adiposos.

Como a vitamina D aumenta a absorção de cálcio no trato gastrointestinal, a toxicidade da vitamina D (bem como o excesso de cálcio) resulta em hipercalcemia, pode provocar distúrbios renais, nomeadamente cálculos renais.(63,67)

4.4 Cansaço no doente oncológico

Os distúrbios do sono são uma das queixas mais comuns entre os doentes com vários tipos de cancro o que tem sido considerado um dos grandes desafios no sistema de saúde. De acordo com os estudos, a prevalência de insónia nos doentes com cancro nas fases iniciais da doença situa-se entre 26 e 57%. Fadiga e perturbações do sono afetam 90 e 80% dos doentes oncológicos, respetivamente. As perturbações do sono

nos doentes com cancro podem ocorrer como resultado da doença e dos procedimentos terapêuticos relacionados, da resposta psicológica à doença, da diminuição da qualidade de vida, das perturbações do humor e da diminuição da energia nas fases de diagnóstico, tratamento e fase inicial (68,69).

Os efeitos secundários aos problemas de sono incluem uma recuperação diminuída, uma redução das funções cognitivas e emocionais, fadiga crónica, mau desempenho profissional e diminuição da produtividade no trabalho e dependência de sedativos. As perturbações do sono em doentes com cancro podem ter um efeito negativo direto na capacidade de continuar os tratamentos, recuperar e, conseqüentemente, manter uma qualidade de vida desejada.(69)

4.4.1 Melatonina

A melatonina é produzida na epífise. Este mecanismo é regulado pelo ciclo de -sono-vigília. A luz é o principal fator que inibe produção de melatonina por isso durante o dia os seus níveis no sangue são baixos. A melatonina é libertada quando há pouca luz ambiente, tornando-se um importante regulador fisiológico do sono. O aumento acentuado na propensão ao sono à noite geralmente ocorre 2 horas após o início da produção endógena de melatonina em humanos. Melatonina exógena tomada oralmente reproduz o mesmo efeito, assim foram realizados estudos para avaliar o efeito da toma de melatonina no sono (69,70).

Em 2021, Azar Jafari-Koulaee e colegas, realizaram uma revisão sistemática para avaliar o efeito da melatonina na qualidade do sono e nas insónias em doentes oncológicos. De acordo com os resultados dos estudos avaliados, a administração de melatonina melhora a qualidade do sono nestes doentes (69). Vários investigadores descreveram uma melhoria do sono e da qualidade de vida em doentes com cancro da mama aos quais foi administrada melatonina. Foi relatado que a melatonina, administrada à noite, produziu benefícios notáveis na qualidade do sono, no grau de cansaço sentido, na qualidade de vida global e no aumento da pontuação em escalas relacionadas com a função social e mental. (68,71,72)

A melatonina é um composto que pode ser classificado como um produto-fronteira, que são aqueles em que um determinado produto é passível de ser colocado no mercado ao abrigo de uma legislação diferente (neste caso, de Suplemento Alimentar ou de Medicamento) em que deve ser enquadrado. No caso da melatonina, a DGAV

só aceita notificações de SA contendo melatoninas com quantidades iguais ou inferiores a 1mg e que não se destinem a crianças. (73,74).

5 Suplementos alimentares na prevenção da doença oncológica

5.1.1 Compostos fenólicos

Compostos fenólicos são metabolitos secundários das plantas, e constituintes vitais das mesmas, realizam processos como pigmentação, crescimento, reprodução e resistência a patógenos e predadores. Estes compostos têm em comum um anel aromático que contem um ou mais grupos hidroxilo. Os compostos fenólicos estão classificados em diferentes grupos: Cumarinas, flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos e taninos. Estes compostos encontram-se em frutas, legumes, cereais e leguminosa e são conhecidos por terem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. (75,76). Estes compostos têm vindo a ser estudados ao longo do tempo principalmente pela sua atividade antioxidante e anti-inflamatória na prevenção de doenças crónicas não transmissíveis como por exemplo a doença cardiovascular, na diminuição de aterosclerose, com benefícios também a nível do perfil lipídico e da função endotelial. (77)

Os efeitos anti-carcinogénicos dos compostos fenólicos devem-se principalmente à sua capacidade de:

1. inibir a proliferação celular através da inibição da cascata da ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*), das ciclinas D e das cinases dependente das ciclinas (CDKs)
2. inibição de fatores que promovem angiogénese como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e COX-2
3. diminuir os níveis de ROS
4. inibir cascatas de sinalização oncogénica como PI3K/Akt e promover proteínas supressoras de tumores, como a p53. (75,76,78,79)

5.1.1.1 Chá verde

Uma das bebidas mais consumidas no mundo, o chá, é consumido desde a antiguidade, sendo as folhas de chá originalmente utilizadas como medicamento. Produzido a partir de folhas da planta *Camellia sinensis*, contém polifenóis, que são

constituintes cruciais, incluindo catequinas e outros flavonoides. O chá verde possui grandes quantidades de catequinas do chá verde (GTC) em comparação com outros tipos de chá.

Atualmente, os constituintes do chá, especialmente as GTCs, têm sido alvo de estudo devido aos seus possíveis efeitos preventivos e terapêuticos em doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, síndrome metabólica entre outras (80).

Uma das catequinas mais abundantes no chá verde e uma das mais extensivamente estudadas é o galato de epigalocatequina (EGCG). O EGCG encontra-se em folhas secas de chá verde, chá branco, e também se encontra no chá preto em quantidade muito reduzida (80).

Foi evidenciada a relação de EGCG com a inibição do VEGF em células de cancro da mama (MDA-MB-231), inibindo a angiogênese. A capacidade anti-oxidante dos GTCs também é conhecida. As catequinas possuem capacidades anti-oxidantes, neutralizando os radicais livres. No que toca à indução de apoptose, foi demonstrado um aumento da atividade das caspases 3 e 9, a diminuição da ciclina D1 e do Bcl-xL.

O fator nuclear kappa B (NF- κ B), conhecido pelo seu papel na inibição da apoptose em células cancerígenas. Quando o NF- κ B é ativado, leva à expressão de diversos genes associados à carcinogênese e à progressão do tumor, incluindo a transformação celular, a proliferação, a invasão, as metástases e a inflamação. Estudos em células de cancro do pulmão, colon e mama demonstram que o EGCG é capaz de inibir a atividade deste fator nuclear.(76,80)

No mercado existem apresentações de chá verde em cápsulas, por exemplo, que permite ter uma quantidade doseada para ingestão diária.

5.1.1.2 Curcumina

A curcumina, um polifenol extraído da *Curcuma longa*, ganhou a atenção de cientistas de todo o mundo pelas suas atividades biológicas (por exemplo, antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antiviral), entre as quais o seu potencial anticancerígeno foi o mais descrito e continua a ser investigado. A sua atividade no campo oncológico parece estar mais ligada às suas ações antioxidantes e anti-inflamatórias.(81)

A curcumina atua na regulação de diferentes moduladores imunitários, o que resulta em algumas das suas propriedades anticancerígenas. A curcumina tem uma ação inibitória na via dependente de NF- κ B, resultando na supressão de tumores e na indução de apoptose. Diminui também a inflamação regulando negativamente citocinas inflamatórias (IL-1 β ; IL-6) e outros mediadores inflamatórios como o TNF- α e *toll-like receptors* (TLRs) (81,82).

O fator de transcrição AP-1 está relacionado tanto com efeitos pró apoptóticos como anti-apoptóticos, em diferentes tipos de células cancerígenas. A expressão deste fator de transcrição é reduzida pela curcumina, revelando um efeito regulador da morte celular, este fenómeno foi evidenciado em estudos *in vitro*. Nas células da microglia e de melanoma, a curcumina demonstrou inibir a expressão da COX-2.

Apesar das boas perspectivas da utilização da curcumina em doenças oncológicas, o seu desenvolvimento clínico é limitado devido à sua escassa biodisponibilidade oral. Em ensaios clínicos, foi descrito que a curcumina administrada oralmente numa dose de 8 g/dia em humanos, ocorreu uma rápida transformação em metabolitos, resultando num baixo nível de curcumina livre no plasma. Têm sido então criadas estratégias para tornar esta molécula mais biodisponível como por exemplo, o encapsulamento em nanopartículas.

São necessários mais estudos e ensaios clínicos para provar o efeito deste composto em humanos. O uso clínico da curcumina ainda está a ser alvo de estudo. No que toca a segurança, a curcumina parece ter um perfil seguro de utilização e não tem efeitos tóxicos associados (81,82).

De acordo com os dados apresentados numa revisão feita por Mansouri *et al.* A curcumina parece ter um efeito na redução de efeitos adversos de QT e RT em doentes e cancro do cólon e cancro da mama, foi demonstrado que melhora a qualidade de vida dos doentes diminuindo a dor, problemas de pele derivados da terapêutica. (83)

5.1.1.3 Antocianinas

As antocianinas estão muito presentes no reino vegetal. Estes compostos conferem o pigmento natural do vinho tinto, da couve roxa, dos frutos vermelhos e das uvas, sendo estes alimentos as principais fontes de antocianinas. Estudos revelam que as

antocianinas podem reduzir o risco de cancro, artrite e doenças cardiovasculares devido às suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Esta atividade prender-se com a redução das ROS, regulação negativa de fatores como o TNF- α , COX-2 e das IL-1 β e IL-6, entre outros.

Foi descrito que estes compostos apresentam atividade anti-proliferativa, pro-apoptótica e anti-metástase estas propriedades podem ser muito benéficas no que toca à inibição de metástase e proliferação das células associadas a progressão do estadio da doença (84,85).

6 Precauções na utilização de suplementos alimentares em doentes oncológicos

Apesar dos benefícios de que se pode tirar partido na utilização de suplementos alimentares, nomeadamente em doentes oncológicos, é importante frisar que nenhuma substância é isenta de risco, e não podemos deixar de nos preocupar com a segurança dos produtos, tendo sempre em vista os cuidados de saúde de uma forma global, considerando a terapêutica farmacológica e a terapêutica não farmacológica.

Estima-se que atualmente 50% da população nos Estados Unidos da América tome suplementos alimentares de algum tipo, e o mercado europeu neste tipo de produtos é avaliado em cerca de 14 biliões de dólares americanos, com perspetivas de crescimento nos próximos anos, que traduz um aumento no consumo. (86)

Os profissionais de saúde devem estar preparados para saber aconselhar e identificar os riscos da toma destes suplementos e manter um diálogo desprovido de preconceitos acerca de terapêuticas não farmacológicas que o doente esteja a fazer, bem como da proveniência dos mesmos, para que se tenha uma visão mais abrangente da terapêutica dado que os SA podem ser adquiridos em diferentes espaços comerciais e inclusivamente *online*, e os doentes omitem o uso de SA. (49,87).

6.1 Suplementos alimentares desaconselhados em doentes oncológicos

Com o aumento do consumo de suplementos alimentares é normal que se comecem a levantar questões sobre a segurança dos mesmos. Especialmente num grupo populacional como os doentes oncológicos que se caracterizam por um perfil terapêutico com elevado número de reações adversas e diferentes medicamentos.

Apesar da reputação que os SA têm na população em geral, que por serem produtos muitas vezes comercializados e rotulados como “naturais” e assim vistos positivamente pelos consumidores, sabemos que a sua utilização pode implicar riscos. Estes riscos dependem de se estes suplementos são usados de uma forma alternativa ou complementar à terapêutica farmacológica convencional (86,88).

Primeiro, é importante certificar que os doentes estão a ingerir o SA dentro dos limites diários recomendados, os doentes podem, mesmo sem se aperceber tomar multivitamínicos e outros SA que, em conjunto resultam numa dose demasiado elevada que pode resultar em toxicidade. Outra preocupação é os contaminantes que podem estar presentes nos SA e que podem resultar em problemas de saúde (88).

Para além disto, têm vindo a ser estudados ao longo dos anos um conjunto de SA que não devem ser tomados por doentes oncológicos por diversos riscos, bem como potenciais interações com a terapêutica oncológica ou outros medicamentos.(49,88)

Um dos exemplos conhecidos de SA que não devem ser tomados por doentes oncológicos foi demonstrado em ensaios clínicos realizados nos anos 80 que a suplementação de beta-carotenos e retinol e aumenta o risco de mortalidade em doentes de cancro do pulmão, e aumenta a incidência de cancro do pulmão. O mesmo acontece com a Vitamina E no que toca ao cancro da próstata e do cólon. (88–90).

Para além disto, a informação disponível até à data sobre o uso de SA antioxidantes nestes doentes a fazer tratamento para a doença oncológica ainda é controversa. Por um lado, há estudos que referem a diminuição da toxicidade da RT e QT, mas também foram associados a um aumento da recorrência do cancro após RT, principalmente em doentes do cancro do pulmão fumadores (89). Relativamente à QT, embora os antioxidantes possam reduzir a toxicidade, essa redução pode comprometer a eficácia do tratamento muitos medicamentos (como os agentes alquilantes, antraciclinas, complexos de platina) exercem o seu efeito terapêutico através da produção de espécies reativas de oxigênio causando danos celulares e consequente apoptose. Outro dilema clínico comum é o uso concomitante de antioxidantes com terapias anticancerígenas. Os antioxidantes podem suprimir a formação de radicais livres, comprometendo assim a capacidade dos agentes quimioterapêuticos. Este resultado pode traduzir-se num maior risco de recidiva. (88–90).

Ademais, há SA que são tradicionalmente reconhecidos pela sua interação com os mais variados medicamentos como é o exemplo da Erva de São João (*Hypericum perforatum*), usada tradicionalmente para os fins mais variados: insónia, problemas renais e depressão, podendo ser consumida através de infusões ou até cápsulas ou comprimidos. Sabe-se que interage com medicamentos como: irinotecano, imatinib

docetaxel, diminuindo a sua eficácia, e outros medicamentos como varfarina, loperamida, entre outros (91,92).

O chá verde também tem sido estudado quanto às suas interações com medicamentos. Em estudos *in vitro* foram descritas interações com bortezomib. Em testes em animais concluiu-se que o chá verde (EGCG) também interage com o fluoruracilo, irinotecano, erlotinib, palbociclib, sunitinib e tamoxifeno.(92)

Para além das possíveis interações, há um tipo de SA deve evitar nos doentes oncológicos. Estes suplementos têm sido relacionados com um aumento de risco de hemorragia. O alho, por exemplo tem vários componentes, entre eles a alcina, que podem afetar a função plaquetária, inibindo-a. A interrupção da síntese de tromboxano e a diminuição da agregação plaquetária *in vitro* foram demonstradas com o óleo essencial de alho. O ajoeno, outro constituinte do alho, pode causar inibição irreversível das plaquetas e potenciar o efeito de outros inibidores plaquetários (por exemplo, medicamentos como o dipiridamol), conforme demonstrado num estudo *in vitro*.

Outro mecanismo pelo qual o risco de hemorragia aumenta com os suplementos alimentares baseia-se na presença de determinados constituintes, como os derivados cumarinas e os salicilatos, que têm o potencial de interferir com os parâmetros de coagulação e inibir as plaquetas. Estes agentes podem teoricamente ter atividade anticoagulante ou antiplaquetária, respetivamente, quando usados isoladamente ou podem ter efeitos cumulativos quando usados em combinação com fármacos antiplaquetários ou anticoagulantes. Alguns exemplos destes suplementos são: Feno Grego (*Trigonella foenugraecum*); Trevo Vermelho (*Trifolium pratense*); Camomila (*Matricaria recutita*); Castanheiro-da-Índia (*Aesculus hippocastanum*); Anis/ Erva-doce (*Pimpinella anisum*); Ginseng; Curcuma (*Curcuma longa*); Boldo (*Peumus boldus*); Alho; *Ginko biloba* (90).

6.2 Problemas de segurança de suplementos alimentares sem aconselhamento médico.

Os doentes tomam este tipo de suplementos para reduzir os efeitos secundários dos tratamentos, a toxicidade, para estimular a imunidade, ou mesmo prevenir as

recorrências de cancro. Além disso, muitas vezes não reportam todos os tipos de terapêutica complementar que tomam sem indicação de um profissional de saúde. Isto resulta numa falha de comunicação entre o doente e o profissional de saúde que pode trazer consequências para o doente. Esta falha de comunicação pode resultar da percepção dos doentes de que os seus médicos são indiferentes ou negativos em relação às terapias complementares ou da preferência dos profissionais de saúde nos estudos científicos e na medicina baseada na evidência, em vez das preferências dos doentes, na seleção dessas terapias alternativas. A incapacidade dos médicos para comunicarem eficazmente com os doentes sobre tópicos de medicina complementar e integrativa pode resultar numa perda de confiança na relação terapêutica e na seleção pelos doentes de terapias não convencionais prejudiciais, inúteis ou ineficazes e dispendiosas (49).

Não é de estranhar que há uma ideia generalizada de que os suplementos alimentares, que se podem comprar livremente sem prescrição, são naturalmente seguros e que os seus possíveis efeitos ultrapassam largamente o risco, quando há sequer uma ideia de risco associada à toma. No entanto, para além do risco de ingerir quantidades perigosamente elevadas de várias substâncias juntamente com suplementos alimentares dos componentes que constam dos rótulos dos suplementos, temos de ter em conta a possibilidade de haver compostos não declarados e por vezes tóxicos. Estes compostos podem ter origem na contaminação dos materiais de origem, o que é, por exemplo, o caso de muitos suplementos com concentrações elevadas de metais tóxicos (86). Isto prende-se com a qualidade dos SA colocados no mercado e com a escolha da confiança nos locais de aquisição dos mesmos. De acordo com a legislação em vigor, não são permitidos no mercado géneros alimentícios que não sejam seguros, que sejam prejudiciais para a saúde ou que sejam impróprios para consumo humano, no entanto esta garantia de segurança é garantida pelo operador económico. Apesar desta regulamentação se aplicar também às vendas *online*, é frequente a distribuição via internet de produtos de proveniência desconhecida, onde a autenticidade e qualidade dos produtos não é garantida, que podem conter contaminantes e ou substâncias perigosas para consumo (87).

No que diz respeito à atividade do profissional de saúde, este também enfrenta dificuldades como: a ambiguidade da informação e as poucas certezas no que toca a este tipo de produtos, a evidência científica controversa e o facto de mesmo havendo

alguns estudos que comprovem eficácia estes poderem ser de fraca qualidade, e mesmo as meta-análises podem ser ilusórias por serem também elaboradas com estudos de fraca qualidade. Ao mesmo tempo também é difícil monitorizar a segurança dos medicamentos de venda livre (88).

Desta forma o profissional de saúde ao aconselhar tem de ter em conta uma visão global da segurança, em primeiro lugar, da eficácia e também da gestão das expectativas dos doentes relativamente a estes produtos. (88,90)

A Figura 2 demonstra esquematicamente uma abordagem simples que os profissionais de saúde podem seguir quando pretendem recomendar um SA a um doente, focando-se primeiramente na segurança do mesmo, e depois na eficácia. (90)

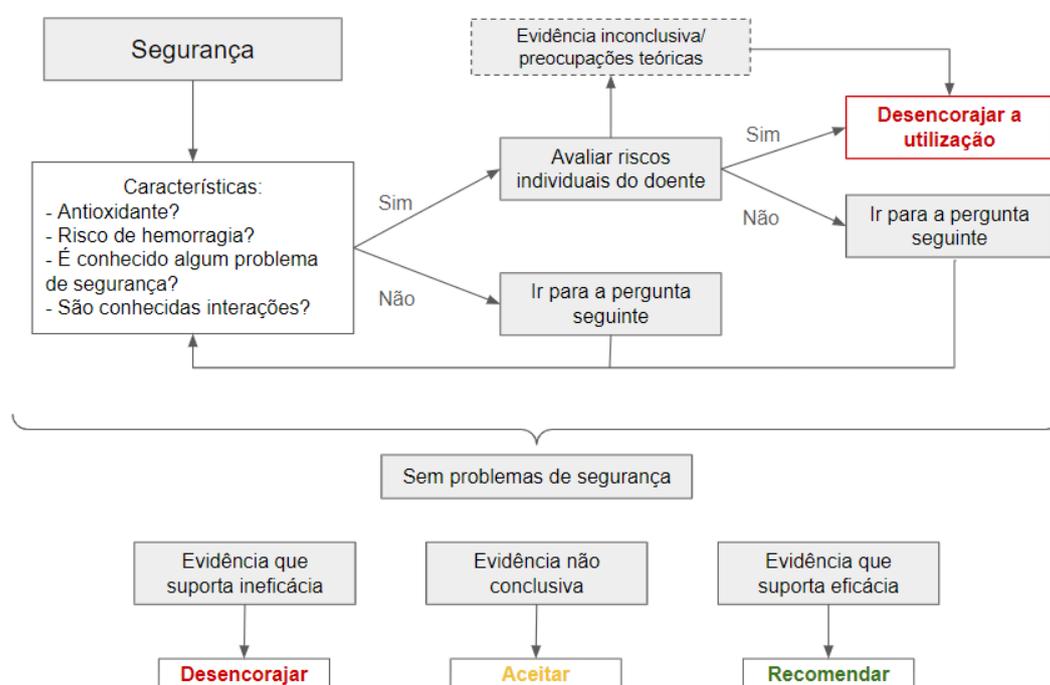


Figura 3 - Algoritmo para avaliar o uso de suplementos alimentares em doentes oncológicos. Adaptado de Michaud L et al. (90)

Devido a todos estes possíveis problemas relacionados com a toma de SA algumas associações internacionais de saúde (American Cancer Society; World cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research) aconselham a que não sejam tomados suplementos, e incentivam a fazer uma dieta variada e que obtenham os nutrientes através dessa dieta (89). Não obstante, alguns SA apresentam algum valor acrescentado e são recomendados por outras fontes, como relatado neste trabalho.

7 Conclusões

Cancro é uma das doenças com mais prevalência em todos os países do mundo. Uma doença que afeta o doente em várias componentes afetando grandemente a sua qualidade de vida, tanto na parte de saúde como na parte social.

Atualmente, o mercado dos suplementos alimentares tem crescido de ano para ano com mais estudos no que toca aos componentes e aplicações destes que possam ter um papel na vida das pessoas. Aliando estes potenciais benefícios a um tipo de doentes que sofrem de diversos efeitos adversos de uma terapêutica com tantos efeitos como a terapêutica concológica, podemos trazer alguma melhoria na qualidade de vida dos doentes.

A informação disponível ainda não permite fazer recomendações sobre muitos suplementos alimentares, apesar de haver estudos que apontam para eficácia de produtos como a glutamina, os probióticos e o ómega-3.

Para isso é necessário fazer uma análise crítica da informação que temos disponível e perceber se há efetivamente eficácia de algum composto e a sua aplicação no que toca a este tipo de doentes. É necessário fazer estudos de qualidade mais forte com um maior número de ensaios clínicos onde se avalia o estado nutricional completo dos doentes, as possíveis carências em vitaminas e os tipos de terapêutica a que são sujeitos.

O profissional de saúde, sobretudo o farmacêutico, que recebe o doente oncológico num estabelecimento onde se podem encontrar muitas apresentações de suplementos alimentares, deve aconselhar o doente e usar uma comunicação sem preconceitos e respeitar a posição do doente em querer fazer escolhas autónomas no que toca a produtos complementares de terapêutica, incentivando para uma escolha destes produtos baseada em evidência e que não ponha em causa a segurança do doente e alertar para possíveis riscos da utilização dos mesmos.

Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Julho, Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A de 2003-06-28 Portugal; 2003 p. 3724–8.
2. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho, Ministério da Agricultura e do Mar. Diário da República n.º 120/2015, Série I de 2015-06-23 2015 p. 4389–94.
3. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Suplementos Alimentares [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
4. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Fronteira com suplementos alimentares [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares
5. Darnton-Hill I. Public Health Aspects in the Prevention and Control of Vitamin Deficiencies. Vol. 3, Current Developments in Nutrition. Oxford University Press; 2019.
6. Darnton-Hill I. Prevalence, Causes, and Consequences of Micronutrient Deficiencies. The Gap Between Need and Action. In: Food Fortification in a Globalized World. Elsevier; 2018. p. 13–28.
7. World Health Organization (WHO). Food fortification [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: https://www.who.int/health-topics/food-fortification#tab=tab_1
8. Ravasco P. Nutrition in cancer patients. Vol. 8, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2019.
9. Future Market Insights. Dietary Supplement Market Outlook from 2024 to 2034 [Internet]. [cited 2024 Jun 24]. Available from:

<https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/europe-dietary-supplements-market-101918>

10. Fortune Business Insights. Europe Dietary Supplements Market Size [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 24]. Available from: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/europe-dietary-supplements-market-101918>
11. Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul 1;147(7):1917–25.
12. National Cancer Institute (NIH). What is Cancer [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
13. SNS 24. Doenças Oncológicas - Cancro [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/cancro/#qual-a-diferenca-entre-neoplasias-liquidadas-ou-solidas>
14. International Pharmaceutical Federation. Cancer care - A handbook for pharmacists [Internet]. 2022. Available from: www.fip.org
15. Aicr, WCRF. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective A summary of the Third Expert Report [Internet]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
16. National Cancer Institute (NIH). Cancer Causes and Prevention. [cited 2024 Mar 26]; Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention>
17. World Health Organization. Fact sheets - Cancer [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
18. Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE). Perfil sobre cancro por país 2023 European Cancer Inequalities Registry [Internet]. Available from: <https://www.oecd.org/termsand->

19. Velcheti V, Punekar SR. Handbook of Cancer Treatment-Related Toxicities. 2022.
20. BC Cancer Agency. About Cancer - Treatment [Internet]. 2021. Available from: <http://www.bccancer.bc.ca/health-info/types-of-cancer/about-cancer#Treatment>
21. Velcheti V, Punekar SR. Handbook of cancer treatment-related toxicities. 2022.
22. Mishra AK, Ali A, Dutta S, Banday S, Malonia SK. Emerging Trends in Immunotherapy for Cancer. *Diseases*. 2022 Sep 6;10(3):60.
23. National Cancer Institute (NIH). About Cancer - Types of Cancer Treatment [Internet]. [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>
24. IPO (Instituto Português de Oncologia). Sobre o cancro - Tratamento - Radioterapia [Internet]. [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/tratamento/radioterapia/>
25. Centro de Informação do Medicamento (CIM). O que são Reações Adversas aos Medicamentos? 2023 Oct [cited 2024 Apr 6]; Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-sao-reacoes-adversas-aos-medicamentos/>
26. Remesh A. Toxicities of anticancer drugs and its management. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2012;1(1):2.
27. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Editorial: Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? Vol. 9, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
28. McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: Pathophysiology, current and emerging treatments. Vol. 7, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
29. National Cancer Institute (NIH). *Cancer Treatment: Radiation Therapy to Treat Cancer*. 2019.

30. National Cancer Institute (NIH). Cancer Treatment: Immunotherapy to Treat Cancer [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 14]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
31. Basak D, Arrighi S, Darwiche Y, Deb S. Comparison of Anticancer Drug Toxicities: Paradigm Shift in Adverse Effect Profile. Vol. 12, Life. MDPI; 2022.
32. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Próchnicki M, Rudzki S, Laskowska B, et al. Quality of life of cancer patients treated with chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 1;17(19):1–16.
33. Camilo M, Ravasco P. What is the relevance of nutrition in oncology? [Internet]. Available from: www.actamedicaportuguesa.com
34. Mattox TW. Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment. Vol. 32, *Nutrition in Clinical Practice*. SAGE Publications Inc.; 2017. p. 599–606.
35. de Haan JJ, Renken RJ, Moshage Y, Kluifhooft DA, Corbier C, Daly LE, et al. Self-reported taste and smell alterations and the liking of oral nutritional supplements with sensory-adapted flavors in cancer patients receiving systemic antitumor treatment. *Supportive Care in Cancer*. 2021 Oct 1;29(10):5691–9.
36. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005;9(SUPPL. 2).
37. Werner K, Küllenberg de Gaudry D, Taylor LA, Keck T, Unger C, Hopt UT, et al. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind trial. *Lipids Health Dis*. 2017 Jun 2;16(1).
38. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017;36(1):11–48.

39. Nejatnamini S, Kubrak C, Álvarez-Camacho M, Baracos VE, Ghosh S, Wismer W V., et al. Head and Neck Cancer Patients Do Not Meet Recommended Intakes of Micronutrients without Consuming Fortified Products. *Nutr Cancer*. 2018 Apr 3;70(3):474–82.
40. Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. Vol. 107, *Clinical Science*. 2004.
41. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal*. 2012 Jul 1;10(7).
42. Armenta RE, Valentine MC. Single-cell oils as a source of omega-3 fatty acids: An overview of recent advances. Vol. 90, *JAOCS, Journal of the American Oil Chemists' Society*. Springer Verlag; 2013. p. 167–82.
43. Gorjao R, dos Santos CMM, Serdan TDA, Diniz VLS, Alba-Loureiro TC, Cury-Boaventura MF, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. Vol. 196, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2019. p. 117–34.
44. Lu K, Dong S, Wu X, Jin R, Chen H. Probiotics in Cancer. Vol. 11, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
45. Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-Analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 Jun 1;12(6).
46. Legesse Bedada T, Feto TK, Awoke KS, Garedew AD, Yifat FT, Birri DJ. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. Vol. 129, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2020.
47. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and prebiotics. 2017.
48. Drago L. Probiotics and colon cancer. *Microorganisms*. 2019 Mar 1;7(3).

49. Frenkel M, Abrams DI, Ladas EJ, Deng G, Hardy M, Capodice JL, et al. Integrating dietary supplements into cancer care. *Integr Cancer Ther.* 2013 Sep;12(5):369–84.
50. Wei H, Yue Z, Han J, Chen P, Xie K, Sun Y, et al. Oral compound probiotic supplements can improve the quality of life for patients with lung cancer during chemotherapy: A randomized placebo-controlled study. *Thorac Cancer.* 2023 Jan 1;
51. Elad S, Cheng KKF, Lalla R V., Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020 Oct 1;126(19):4423–31.
52. Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2019 Apr 1;125(7):1081–90.
53. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology.* Frontiers Media S.A.; 2017.
54. de Sousa Melo A, de Lima Dantas JB, Medrado ARAP, Lima HR, Martins GB, Carrera M. Nutritional supplements in the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer: Narrative literary review. Vol. 43, *Clinical Nutrition ESPEN.* Elsevier Ltd; 2021. p. 31–8.
55. National Center for Biotechnology Information, Andrea Bell; Anup Kasi. *Oral Mucositis.* 2023. NIH - National Library of Medicine.
56. Alsubaie HM, Alsini AY, Alsubaie KM, Abu-Zaid A, Alzahrani FR, Sayed S, et al. Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. Vol. 43, *Head and Neck.* John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 3199–213.

57. Tang G, Huang W, Zhang L, Wei Z. Role of Glutamine in the Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Cancer*. 2022;74(2):482–95.
58. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? 2018.
59. Shapiro CL. Osteoporosis: A long-term and late-effect of breast cancer treatments. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 1;12(11):1–17.
60. Ramin C, May BJ, Roden RBS, Orellana MM, Hogan BC, McCullough MS, et al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: A prospective cohort study. *Breast Cancer Research*. 2018 Nov 13;20(1).
61. Ottanelli S. Prevention and treatment of bone fragility in cancer patient. Vol. 12, *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2015.
62. Willey JS, Lloyd SAJ, Bateman TA. Radiation Therapy-Induced Osteoporosis. 2013.
63. Li K, Wang XF, Li DY, Chen YC, Zhao LJ, Liu XG, et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: A review of calcium intake on human health. Vol. 13, *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 2443–52.
64. Chen LR, Wen YT, Kuo CL, Chen KH. Calcium and vitamin D supplementation on bone health: Current evidence and recommendations. Vol. 8, *International Journal of Gerontology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2014. p. 183–8.
65. Suskin J, Shapiro CL. Osteoporosis and musculoskeletal complications related to therapy of breast cancer. Vol. 7, *Gland Surgery*. AME Publishing Company; 2018. p. 411–23.
66. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation and loss of bone mineral density in women undergoing breast cancer therapy. Vol. 88, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2013. p. 613–24.

67. National Institutes of Health (NIH). Vitamin D - Fact Sheet for Health Professionals [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
68. Innominato PF, Lim AS, Palesh O, Clemons M, Trudeau M, Eisen A, et al. The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2016 Mar 1;24(3):1097–105.
69. Jafari-Koulaee A, Bagheri-Nesami M. The effect of melatonin on sleep quality and insomnia in patients with cancer: a systematic review study. Vol. 82, *Sleep Medicine*. Elsevier B.V.; 2021. p. 96–103.
70. Nava Zisapel C, Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation LINKED ARTICLES. 2018; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v175.16/issuetoc>
71. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, Daoud S, Mahmud AI. Melatonin in cancer treatment: Current knowledge and future opportunities. Vol. 26, *Molecules*. MDPI AG; 2021.
72. Chen WY, Giobbie-Hurder A, Gantman K, Savoie J, Scheib R, Parker LM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: Impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):381–8.
73. DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Melatonina. 2016;
74. DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Produtos-Fronteira entre suplementos alimentos e medicamentos.
75. Abotaleb M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Therapeutic potential of plant phenolic acids in the treatment of cancer. Vol. 10, *Biomolecules*. MDPI AG; 2020.
76. Anantharaju PG, Gowda PC, Vimalambike MG, Madhunapantula S V. An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers. Vol. 15, *Nutrition Journal*. BioMed Central Ltd.; 2016.

77. Giglio RV, Patti AM, Cicero AFG, Lippi G, Rizzo M, Toth PP, et al. Polyphenols: Potential Use in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des.* 2018 Jan 31;24(2):239–58.
78. Hazafa A, Rehman KU, Jahan N, Jabeen Z. The Role of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells. Vol. 72, *Nutrition and Cancer.* Routledge; 2020. p. 386–97.
79. Sousa M, MacHado V, Costa R, Figueira ME, Sepodes B, Barata P, et al. Red Raspberry Phenols Inhibit Angiogenesis: A Morphological and Subcellular Analysis Upon Human Endothelial Cells. *J Cell Biochem.* 2016 Jul 1;117(7):1604–12.
80. Shirakami Y, Shimizu M. Possible mechanisms of green tea and its constituents against cancer. Vol. 23, *Molecules.* MDPI AG; 2018.
81. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer. Vol. 11, *Nutrients.* MDPI AG; 2019.
82. Zoi V, Galani V, Lianos GD, Voulgaris S, Kyritsis AP, Alexiou GA. The role of curcumin in cancer treatment. Vol. 9, *Biomedicines.* MDPI; 2021.
83. Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, Abolfathi S, Salari N, Mohammadi M, et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. Vol. 20, *BMC Cancer.* BioMed Central Ltd; 2020.
84. Chen J, Xu B, Sun J, Jiang X, Bai W. Anthocyanin supplement as a dietary strategy in cancer prevention and management: A comprehensive review. Vol. 62, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 7242–54.
85. Hazafa A, Rehman KU, Jahan N, Jabeen Z. The Role of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells. Vol. 72, *Nutrition and Cancer.* Routledge; 2020. p. 386–97.
86. Augustsson A, Qvarforth A, Engström E, Paulukat C, Rodushkin I. Trace and major elements in food supplements of different origin:

Implications for daily intake levels and health risks. *Toxicol Rep.* 2021 Jan 1;8:1067–80.

87. Direção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV). Suplementos Alimentares - Perguntas Frequentes [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/suplementos-alimentares/>
88. Werneke U. Risk management of nutritional supplements in chronic illness: The implications for the care of cancer and depression. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2007 Nov;66(4):483–92.
89. Harvie M. *Nutritional Supplements and Cancer: Potential Benefits and Proven Harms.* 2014.
90. Michaud LB, Karpinski JP, Jones KL, Espirito J. Dietary supplements in patients with cancer: Risks and key concepts, part 1. Vol. 64, *American Journal of Health-System Pharmacy.* American Society of Health-Systems Pharmacy; 2007. p. 369–81.
91. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis J, McLachlan AJ. Understanding drug interactions with St John’s wort (*Hypericum perforatum L.*): impact of hyperforin content. Vol. 71, *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 129–38.
92. PDQ Integrative A and CTEBoard. Cancer Therapy Interactions With Foods and Dietary Supplements (PDQ®) [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563071/>