

BACHAREL EM NUTRIÇÃO

TAILA GALVONI PESSIM PEREIRA

**ANTIOXIDANTES NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE
CÂNCER DE PRÓSTATA**

TAILA GALVONI PESSIM PEREIRA

**ANTIOXIDANTES NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE
CÂNCER DE PRÓSTATA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Esp. Natália Brandão

TAILA GALVONI PESSIM PEREIRA

ANTIOXIDANTES NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição, com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a Esp. Natália Brandão
Faculdade de Apucarana

Prof^a. Ana Helena Gomes
Faculdade de Apucarana

Prof^a. Esp. Rita de Cássia Roseney
Faculdade de Apucarana

Apucarana, 16 de novembro de 2017.

*“Ora, àquele que é poderoso para
fazer tudo muito mais
abundantemente além daquilo que
pedimos ou pensamos, segundo o
poder que em nós opera”.*

Efésios 3.20

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus pelo seu sustento pois sei que sempre esteve presente durante a minha caminhada e pelos seus sonhos para mim que são maiores e melhores que os meus.

Aos meus pais Vanderlei Pessim e Magda Pessim meus exemplos de vida, que estiveram sempre ao meu lado me apoiando e acreditando em mim, não me deixando desistir, não tenho palavras para expressar o quanto o apoio de vocês foi imprescindível.

Ao meu querido esposo Leonardo Pereira, pelo seu cuidado, incentivo, por me fazer crer em meu potencial mesmo quando eu não acreditava, por entender as circunstâncias pois sem seu apoio não teria conseguido vencer mais uma etapa da minha vida de muitas que ainda viveremos juntos.

A minha orientadora que com toda paciência esteve presente nos momentos que mais precisei, me puxando a orelha e me incentivando mesmo com os percalços do desenvolvimento deste trabalho.

Obrigada a cada um que de alguma forma contribuíram para meu sucesso, todos tiveram um papel fundamental em minha caminhada acadêmica.

PEREIRA, Taila Galvoni Pessim. ANTIOXIDANTES NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA. 56p. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia). Graduação em Nutrição da Faculdade de Apucarana. Apucarana-PR. 2017.

RESUMO

Os antioxidantes têm sido estudados na quimioprevenção e/ou tratamento do câncer e no câncer de próstata, a literatura tem tentado explicar a relação entre estes micronutrientes e o seu desenvolvimento desta doença. Por ser um câncer de lento progresso, este é considerado adequado para este tipo de estudo. O objetivo deste trabalho foi revisar a ação dos seguintes antioxidantes na prevenção e/ou tratamento do câncer de próstata: vitamina E, vitamina C ou ácido ascórbico, vitamina A, zinco e selênio. Foi realizado um estudo exploratório descritivo pois busca-se mais familiaridade com o problema proposto e descrição das características ocorrentes no paciente com câncer de próstata do tipo revisão bibliográfica dos artigos publicados desde 1999. O alto consumo de licopeno, um tipo de vitamina A, demonstrou maior efetividade na ação antioxidante na diminuição do risco de câncer de próstata, enquanto a suplementação em altas doses do selênio, zinco e vitamina E não apresentaram resultados satisfatórios no risco ou tratamento de câncer de próstata, sendo necessário cautela em sua utilização. Conclui-se que a suplementação de nutrientes deliberadamente pode trazer efeitos maléficos ao organismo, por isso é necessário a participação do profissional nutricionista para avaliação do estado nutricional e busca de estratégias que possam aumentar a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Câncer, Neoplasia de Próstata, Micronutrientes, Quimioprevenção.

PEREIRA, Taila Galvoni Pessim. ANTIOXIDANTS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF PROSTATE CANCER. 56p. Course Conclusion Work (Monograph). Graduation in Nutrition of the Faculty of Apucarana. Apucarana-PR. 2017.

ABSTRACT

Antioxidants have been studied in the chemoprevention and / or treatment of cancer and prostate cancer, the literature has tried to explain the relationship between these micronutrients and their development of this disease. Because it is a cancer of slow progress, this cancer is considered adequate for this type of study. The objective of this work was to review the action of the following antioxidants in the prevention and / or treatment of prostate cancer: vitamin E, vitamin C or ascorbic acid, vitamin A, zinc and selenium. A descriptive exploratory study was carried out, as it seeks to familiarize ourselves with the proposed problem and description of the characteristics that occurred in patients with prostate cancer, such as the literature review of articles published since 1999. The high consumption of lycopene, a type of vitamin A, demonstrated greater effectiveness in the antioxidant action in reducing the risk of prostate cancer, while high-dose supplementation of selenium, zinc and vitamin E did not present satisfactory results in the risk or treatment of prostate cancer, and caution in its use is required. It is concluded that the nutritional supplementation can deliberately bring harmful effects to the body, so it is necessary the participation of the nutritionist to evaluate the nutritional status and search strategies that can increase the quality of life of the patient.

Key words: Cancer, Prostate Neoplasia, Micronutrients, Chemoprevention.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – A carcinogênese..... | 18 |
| Figura 2 – Estimativa de canceres mais incidentes..... | 19 |
| Figura 3 – O efeito do estresse oxidativo no câncer..... | 29 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 – Tipos de artigos inclusos na pesquisa..... | 40 |
| Gráfico 2 – Quantidades de artigos encontrados por antioxidantes..... | 41 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Tabela de artigos mais atuais e relevantes na pesquisa..... | 43 |
|--|----|

LISTA DE SIGLAS

| | |
|----------------|--|
| AA | Ácido Ascórbico |
| AI | Ingestão Adequada |
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| CaP | Câncer de Próstata |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| EAR | Necessidade Média Estimada |
| ERO | Espécie Reativa de Oxigênio |
| GST | Genes Supressores de Tumor |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HPB | Hiperplasia Prostática Benigna |
| HPV | Vírus do Papiloma Humano |
| LDL | Lipoproteína de Baixa Densidade |
| O ₂ | Oxigênio |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| RDA | Ingestão Dietética Recomendada |
| RL | Radicais Livres |
| Se | Selênio |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SOD2 | Dismutase de Superóxido de Manganês |
| UL | Nível máximo de ingestão Tolerável |

Sumário

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 2 OBJETIVOS | 16 |
| 2.1 Objetivo Geral | 16 |
| 2.2 Objetivos específicos | 16 |
| 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 17 |
| 3.1 Carcinogênese | 17 |
| 3.2 Câncer no Brasil | 18 |
| 3.3 Tipos de Câncer | 19 |
| 3.4 Câncer de próstata | 21 |
| 3.4.1 Tratamento do CaP localizado | 23 |
| 3.4.2 Tratamento do CaP metastático | 24 |
| 3.5 Tratamentos quimioterápicos | 24 |
| 3.6 Radioterapia | 25 |
| 3.7 Hormoterapia | 26 |
| 3.8 Diagnóstico | 26 |
| 3.9 Estresse Oxidativo | 27 |
| 3.10 Antioxidantes | 29 |
| 3.11 Vitamina A | 30 |
| 3.12 Selênio | 32 |
| 3.13 Zinco | 33 |
| 3.14 Vitamina C | 34 |
| 3.15 Vitamina E | 36 |
| 3.16 Tabela de Recomendações Nutricionais | 37 |
| 4 METODOLOGIA | 39 |
| 4.1 Tipo de Pesquisa | 39 |
| 4.2 Sistema de Busca de artigos | 39 |
| 4.3 Critérios de Inclusão | 39 |
| 4.4 Critérios de Exclusão | 39 |

| | |
|---|-----------|
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 40 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 47 |
| 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 48 |

1 INTRODUÇÃO

O câncer representa um desafio para a saúde pública já que números de sua incidência tem aumentado ano após ano e as estimativas apontam que até a década de 2030 se tornará a principal causa de mortes em países menos desenvolvidos, sendo que estes já respondiam na última década a 80% do câncer total em todo o mundo. Em 2012 foram registrados 8,2 milhões de mortes pela doença e até 2030 o total estimado de mortes ao ano, será de 13,2 milhões (BARBOSA, et al., 2016).

Este aumento é tido como consequência da urbanização e melhoria das condições socioeconômicas, assim houve um aumento na expectativa de vida, fazendo com que a proporção de pessoas com 60 anos ou mais também fossem maiores, acarretando crescente número na incidência de doenças crônicas não transmissíveis e as crônico-degenerativas, entre estas a neoplasia maligna (NOBRE, et al., 2016).

O câncer de próstata (CaP) é o segundo mais incidente no Brasil (atrás apenas do câncer de pele não melanoma), sendo o quarto mais incidente no país quando se considera ambos os sexos. Mais do que qualquer outro é considerado um câncer da terceira idade, pois três quartos dos casos no mundo ocorrem em homens com 65 anos de idade ou mais. Em 2013 o número total de óbitos pela doença foi de 13.772, sendo estimado 61.200 novos casos para 2016/2017 (INCA, 2016).

No CaP, pode-se observar o organismo em processo de estresse oxidativo, ou seja, devido ao câncer o corpo tem uma produção aumentada de radicais livres (RL) fazendo assim, com que haja um desequilíbrio no organismo entre composto pró-oxidantes e antioxidantes (REUTER, et al., 2010).

Os antioxidantes são divididos em duas categorias: os enzimáticos, produzidos pelo próprio organismo e os não enzimáticos, obtidos através da ingestão dietética, sendo os principais: vitamina E, vitamina A, vitamina C, zinco e selênio, estes agem no combate aos efeitos dos radicais livres (RL), sendo de fundamental importância para o bom funcionamento do organismo (SILVA E JASILIOUINS, 2016).

O CaP tem crescimento lento demorando cerca de 15 anos para atingir o tamanho de 1 a 3 cm (DANTAS, et al., 2010) sendo um tipo de tumor favorável

a estudos com quimioprevenção, por isso este trabalho teve por objetivo identificar os efeitos dos antioxidantes no tratamento e/ou prevenção do CaP.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Identificar o efeito dos antioxidantes na prevenção e tratamento do câncer de próstata.

2.2 Objetivos específicos

- Conceituar a ação dos antioxidantes;
- Apontar os efeitos dos radicais livres consequentes do câncer de próstata no organismo hospedeiro;
- Revisar os resultados da ingestão de antioxidantes na quimioprevenção e/ou tratamento do câncer de próstata;

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Carcinogênese

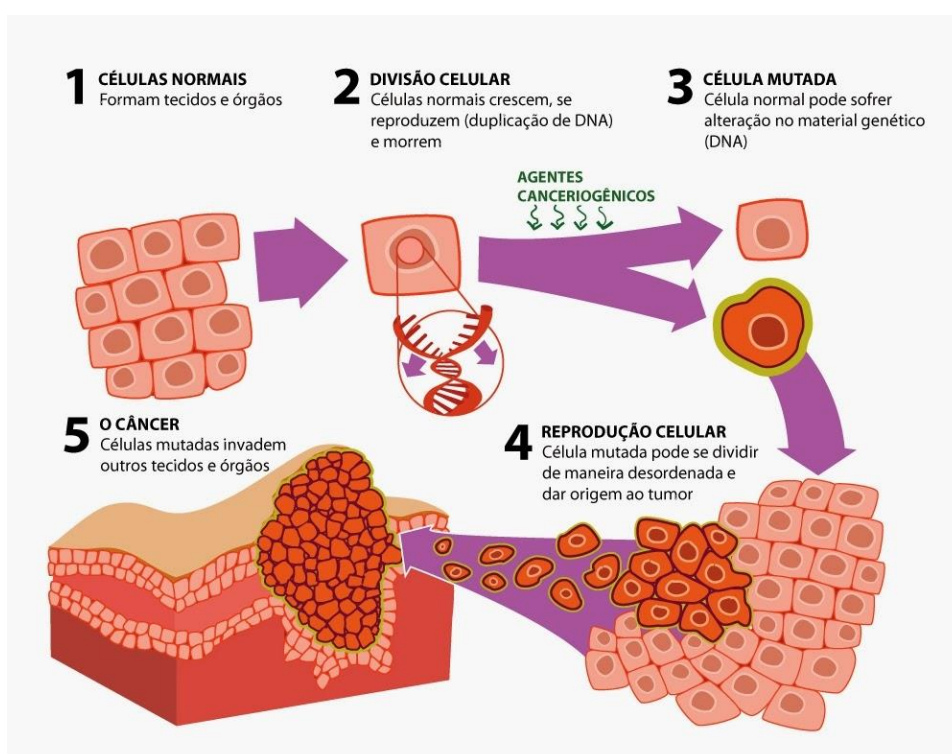
O câncer pode ser definido como a proliferação de células alteradas em sua genética que crescem desordenadamente, podendo atingir várias partes do corpo que podem desenvolver-se por vários fatores. As células cancerosas dividem-se rapidamente e tendem a ser agressivas e incontroláveis, podendo alastrar-se por tecidos e órgãos, sendo assim chamadas de tumores ou neoplasias malignas (GARÓFALO, 2012). Este processo é chamado de carcinogênese ou oncogênese no qual células saudáveis se transformam em células cancerígenas, processo este que pode acontecer lentamente levando anos para a proliferação dessas células e aparecimento de um tumor visível. Portanto, a maior diferença entre células tumorais e células saudáveis está em sua disposição durante o crescimento (PORTAL DA EDUCAÇÃO, 2012).

O câncer é uma doença genética e seu desenvolvimento ocorre dentro de genes específicos, mas nem sempre se trata de uma doença herdada geneticamente. Existem dois tipos de genes implicados ativamente na participação da carcinogênese: genes supressores de tumor (GST); estes atuam como freios, codificando proteínas que restringem o crescimento das células assim impedindo de se tornarem malignas e oncogênese; que codificam proteínas que promovem a perda de controle no crescimento das células (AZEVEDO, BARROS, & MULLER, 2004). Por isso as células tumorais têm um crescimento descontrolado, que ao contrário das células normais não respondem aos sinais de regulação para cessar sua replicação.

Durante o processo de carcinogênese (Figura 1) as células passam por três estágios: iniciação, promoção e progressão. No primeiro estágio as células sofrem ação de agentes cancerígenos desencadeando modificações em alguns genes, estes agentes podem ser algum componente químico como encontrados na fumaça do cigarro ou alguns vírus como alguns tipos de Papiloma Vírus Humano (HPV). No segundo estágio as células já iniciadas entram em contato continuamente com um agente oncopromotor e este faz com que a célula se transforme aos poucos numa célula maligna, porém se descontinuado o contato pode-se cessar o desenvolvimento nesse estágio, esses agentes promotores podem ser componentes

na alimentação, ou até mesmo a excessiva exposição solar. Já no terceiro e último estágio acontece a multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas, aqui o câncer já está instalado (INCA, 1996). Este evento é raro, apesar da grande prevalência do câncer e acontece de maneira esporádica originada de uma única célula, sendo necessário várias alterações nesta, para que sua estrutura de funcionamento seja modificada (AMORIM, 2002).

Figura 1 – A carcinogênese



Fonte: INCA, 2016

3.2 Câncer no Brasil


O câncer pode ser considerado como uma doença muito comum, pois afeta um a cada três indivíduos em países ocidentais. Dados divulgados pela Organização das Nações Unidas - ONU, indicaram que esta patologia mata cerca de 8,8 milhões de pessoas por ano, destas, a maioria em países de baixa e média renda, demonstrando um aumento desde a média anual registrada em 2012 que eram de 8,2 milhões pessoas, sendo duas vezes e meia maior que as mortes por complicações de AIDS/HIV, malária e tuberculose somadas (ONU, 2017). O Brasil é considerado um país de renda média-alta e as mortes por câncer tem aumentado anualmente sendo

este explicado devido a transformações econômicas e condições sociais que tem acontecido no país (INCA, 2009).

No Brasil a doença já pôde ser visto de diversas formas, passando de mal individual à problema de saúde pública, e conforme a medicina criava novas tecnologias para seu tratamento, o pavor da população quanto ao seu desenvolvimento também ganha amplitude. No ano de 2013 foram registradas 189.454 mortes por câncer e para 2016/2017 estima-se a ocorrência de 596 mil casos novos no país. No estado do Paraná a estimativa para 2016 eram de 45.300 novos casos, representando 7,6% dos novos casos de câncer do Brasil destes, 5.260 sendo CaP. (INCA, 2016).

Dentre os principais tecidos e/ou órgãos para desenvolvimento de câncer, estima-se a maior incidência de alguns (Figura 2). As estimativas demonstraram que nos homens os cânceres mais incidentes são: próstata (61.200), traqueia, brônquio e pulmão (17.330) e cólon e reto (16.600). Já em mulheres: mama feminina (57.960), cólon do útero (16.340) e traqueia, brônquio e pulmão (10.890) (INCA, 2016).

Figura 2 – Estimativa de cânceres mais incidentes

| Localização Primária | Casos | % | | | Localização Primária | Casos | % |
|-----------------------------|--------|-------|---|-----------------|-----------------------------|--------|-------|
| | | | Homens | Mulheres | Mama feminina | 57.960 | 28,1% |
| Próstata | 61.200 | 28,6% |  | | Cólon e Reto | 17.620 | 8,6% |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 17.330 | 8,1% | | | Colo do útero | 16.340 | 7,9% |
| Cólon e Reto | 16.660 | 7,8% | | | Traqueia, Brônquio e Pulmão | 10.890 | 5,3% |
| Estômago | 12.920 | 6,0% | | | Estômago | 7.600 | 3,7% |
| Cavidade Oral | 11.140 | 5,2% | | | Corpo do útero | 6.950 | 3,4% |
| Esôfago | 7.950 | 3,7% | | | Ovário | 6.150 | 3,0% |
| Bexiga | 7.200 | 3,4% | | | Glândula Tireoide | 5.870 | 2,9% |
| Laringe | 6.360 | 3,0% | | | Linfoma não Hodgkin | 5.030 | 2,4% |
| Leucemias | 5.540 | 2,6% | | | Sistema Nervoso Central | 4.830 | 2,3% |
| Sistema Nervoso Central | 5.440 | 2,5% | | | | | |

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2016

3.3 Tipos de Câncer

O câncer é a nomenclatura dada a mais de 200 tipos de doenças caracterizadas por multiplicação desordenada de células geneticamente modificadas que se proliferam formando agrupamentos, e geralmente são reconhecidos pelo tecido e/ou órgão acometido como exemplos: câncer de mama, câncer de fígado, câncer de pâncreas. O processo se inicia quando as células de um tecido ou órgão

do corpo começam a crescer fora de controle, porém este crescimento torna-se diferente pois invade outros tecidos sem cessar, por isso são caracterizadas como células cancerosas. Assim apesar da diversidade de tipos, o câncer pode ser agrupado em algumas categorias: carcinoma, sarcoma, linfoma e mieloma, leucemia e cânceres do sistema nervoso central (SBC, 2017).

Os carcinomas são definidos como câncer que começa na pele ou tecidos que revestem os órgãos internos, ou seja, tecidos epiteliais, por isso se torna muito abrangente e é o mais prevalente dos tipos de câncer. O carcinoma de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres (ROVERE, 2016) e o carcinoma de próstata o mais incidente entre os homens (INCA, 2016). Sua nomenclatura ainda pode especificar-se mais de acordo com sua origem de desenvolvimento, como exemplo de dois tipos de câncer de pele: carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular. Dentro dessa categoria ainda há outra subcategoria o adenocarcinoma que são tumores originados de células glandulares epiteliais secretoras.

Entretanto os sarcomas são definidos como tumores malignos com origem em tecidos não epiteliais (PORTAL DA EDUCAÇÃO, 2013), como exemplo dessa categoria temos o sarcoma de kaposi originado em vasos sanguíneos e linfáticos, e seu desenvolvimento está relacionado ao diagnóstico de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) já que esses indivíduos tem o risco de 3.640 vezes maior para seu desenvolvimento devido ao uso de imunossupressores em relação à população geral (MALDONADO & et al., 2015).

Já o linfoma é definido como câncer que começa em células do sistema linfático, acometendo principalmente os linfonodos e é dividido em linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, estes sendo diferenciados pelo tipo de células encontrados a microscopia (HOSPITAL DO CANCER BARRETOS, 2017). E mieloma que é conceituado por neoplasia que se desenvolve no “mielo” ou células produtoras de sangue na medula óssea, sendo as principais células afetadas os plasmócitos (INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION, 2017).

A leucemia é um tipo de tumor mais ocorrentes na infância que tem origem na medula óssea onde é produzido o sangue e em alguns casos podem acometer os testículos endurecendo-os e o líquido (líquido da espinha) (GRAAC, 2017).

Outra divisão são os cânceres do sistema nervoso central que define-se como tumores que se desenvolvem nos tecidos do cérebro e medula espinhal (SBC, 2017). São divididos conforme sua localização: gliomas desenvolvem-se nas células gliais, meningiomas correspondem cerca de 30% dos tumores cerebrais e de medula espinhal iniciando seu desenvolvimento nas meninges, os meduloblastomas que tem sua origem no cerebelo, neurilenomas que se originam de nervos que formam a mielina e outros nervos do sistema nervoso central (SNC), craniofaringiomas desenvolvidos na base do crânio, cordomas se desenvolvem na base do crânio ou extremidade inferior da coluna vertebral (MENDES et al., 2014)

3.4 Câncer de próstata

O câncer de próstata um dos principais objetos deste estudo, é a sexta neoplasia mais comum na população masculina do mundo (RHODEN & AVERBECK, 2010) sendo este o câncer mais incidente em homens brasileiros (quando não se considera o câncer de pele não melanoma) com taxa bruta de 61,82 novos casos a cada 100 mil pessoas, estimava-se para 2016, 61.200 novos casos deste no país (INCA, 2016). Acredita-se que um sexto dos homens, possuam a patologia e não saibam (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2005).

No CaP, 85% dos casos são diagnosticados após os 65 anos, sendo raro seu desenvolvimento antes dos 50 anos de idade, apresenta crescimento lento e sua história natural ainda é pouco conhecida, sendo os fatores de risco identificados até o momento: idade, histórico familiar de CaP em pai ou irmão, fatores ambientais e dietéticos, vida sexual e metabolismo hormonal, sendo que tem sido apontado que o fator genético aumenta o risco para a doença 3 a 10 vezes em relação a população geral (AMORIM et al., 2011).

A alta ingestão de gordura de origem animal é indicada como fator para o aumento da incidência do CaP, pois pode elevar as taxas de andrógenos e estrogênios os quais por sua vez, induziriam ao desenvolvimento de tumores na próstata (GARÓFALO et al., 2004).

A próstata é uma pequena glândula localizada na pelve do homem, com peso normal de aproximadamente 20 g, esta é responsável por produzir cerca de 40 a 50% dos fluidos que constituem o sêmen, conferindo proteção e nutrientes fundamentais para a sobrevivência dos espermatozoides (CAVALLETE et al., 2003).

Conforme ocorre o envelhecimento, a próstata aumenta de tamanho, afetando assim o bem-estar do homem já que essa começa a comprimir a uretra masculina, fazendo com que o jato urinário fique cada vez mais fino e fraco (FERREIRA & MATHEUS, 2004).

Assim como os outros tecidos do corpo humano, o tecido prostático está constantemente em divisão celular para sua renovação e quando ocorre uma disfunção no DNA que altera esse processo, desenvolve-se um tumor a partir do acúmulo de células neste local, podendo fazer com que a próstata possa ser sede de um desses dois processos: o crescimento benigno desta denominado como Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) ou CaP (TONON & SCHOFFEN, 2009).

O crescimento do CaP acontece de maneira lenta, levando cerca de 4 a 10 anos para que o tumor possa atingir o tamanho de 1 cm, fazendo com que a próstata aumente de tamanho sendo necessário procedimentos cirúrgicos para melhoria do bem estar do indivíduo, se não houver tratamento após a instalação da doença, essa pode espalhar-se para outros tecidos e órgãos tais como: vesículas seminais, uretra, bexiga, ossos, fígados, pulmões se tornando de difícil tratamento ou até mesmo incurável (MIRANDA et al., 2004; INCA, 2017).

Nos estágios iniciais, o desenvolvimento do CaP é totalmente assintomático e conforme o tumor cresce os sintomas começam a mostrar-se mais evidentes, sendo estes: dificuldades em expelir a urina, jato urinário fraco, aumento do número de micções, necessidade imperiosa de urinar, presença de sangue na urina e ainda incomodo como dor ou ardência durante a micção (GONÇALVES, PANDOVINI & POPIM, 2008).

O descuido quanto à saúde ainda é considerado como um problema na realidade masculina, sabendo disso é necessário que os profissionais da saúde estejam atentos a problemas específicos dessa população (BRASIL, 2017).

Entre os principais fatores para o aumento das taxas de CaP pode-se destacar a maior expectativa de vida e maior conhecimento sobre a doença, assim revelando mais homens com esta doença (PAIVA, MOTTA, & GRIEP, 2011). Porém apesar do maior conhecimento entre os homens sobre a doença, as taxas de mortalidade em consequência desta só aumentam, pois ainda não existem respostas definitivas sobre o CaP, tornando-se mais difícil a detecção de possíveis abordagens

em tratamento da neoplasia. Portanto deve-se incentivar os programas de rastreamento já existentes, para que o diagnóstico possa acontecer o mais cedo possível (SROUGI, 2003).

O Brasil conta com uma política nacional integral para a saúde do homem que visa ações para o rastreamento e detecção precoce do CaP, esta, encontra-se no contexto do Programa “Mais Saúde: Direito de Todos” do Ministério da Saúde lançado em 2007, a partir disso, é possível orientar as ações e serviços de saúde da população masculina visando a promoção, reconhecimento e respeito à ética aos direitos humanos (BRASIL, 2008).

Para que haja um efetivo rastreamento da doença os métodos adotados são: o toque retal e o Antígeno Específico Prostático (PSA). O toque retal é utilizado para avaliação do tamanho, consistência e presença de nódulos, porém é um método que tem limitações, visto que este só possibilita a apalpação posterior e lateral da próstata, deixando assim outras regiões onde cerca de 40 a 50% dos tumores estão localizados fora do exame (GOMES et al., 2008). Já o PSA é um exame onde é quantificada a dose dessa glicoproteína no sangue, sendo que altos níveis podem indicar a presença de algumas doenças da próstata, entre elas o câncer (WOLF, WENDER & ETZIONE, 2010).

3.4.1 Tratamento do CaP localizado

No tratamento de CaP localizado a radioterapia é um dos tratamentos mais vigentes devido à sua ação local porém outros tratamentos podem ser considerados neste caso como a prostatectomia radical que consiste na retirada total da próstata (tumor, glândula prostática) e vesículas seminais posteriormente unindo-se a bexiga à uretra. Porém apesar de sua eficácia ainda há limitações quanto a sua indicação, pois esta pode acarretar em certas complicações: estreitamento entre a nova união entre bexiga e uretra, incontinência urinária e impotência sexual, afetando assim o bem-estar do paciente (SROUGI, 2017).

Outro tratamento que pode ser utilizado nessas circunstâncias é a crioblação que sua ação consiste em lesionar as células cancerosas através de um congelamento. Não é ainda explicada como este pode levar a destruição ou uma parada na proliferação celular, porém sugere-se que a partir da lesão criada o sistema

imunológico do hospedeiro seja ativado contra o local do tumor, ou ainda que este danificaria a membrana celular, alterando a estrutura celular tumoral (REGGIO, 2005).

3.4.2 Tratamento do CaP metastático

No CaP com metástase em outros tecidos ou órgãos, a hormonioterapia é a mais indicada, neste são utilizados medicamentos à base de hormônios neste caso para impedir a secreção de testosterona, assim impedindo a proliferação celular cancerosa na próstata, já que a ausência deste hormônio tem sido relacionado ao cessar da proliferação de células cancerosas (SBU, 2017).

A quimioterapia no câncer metastático não demonstrou resultados animadores, tanto quando foi utilizada isoladamente, quanto quando foi usado duas drogas ou mais combinadas, por isso seu uso não é tão frequente (ONCOGUIA, 2017).

3.5 Tratamentos quimioterápicos

Com os avanços na tecnologia pode-se compreender em detalhes a proliferação de células cancerosas e assim foram criados diversos tratamentos antineoplásicos que podem ser combinados ou não após o diagnóstico de câncer. As principais formas de tratamentos antineoplásicos são: quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante de medula óssea, hormonioterapia, corticoterapia e imunoterapia, sendo mais utilizado a quimioterapia, radioterapia e a cirurgia (GARÓFALO, 2012).

A quimioterapia é a mais escolhida para tratamento e medidas paliativas para o paciente com câncer, esta é constituída do uso de substâncias tóxicas que atuam de forma sistêmica, ou seja, não somente na área afetada pela patologia, mas também em todo organismo podendo causar toxicidade a outros tecidos apresentando ainda efeito imunossupressor, desencadeando efeitos inesperados durante o tratamento diminuindo assim a qualidade de vida do paciente (SAWADA E COLABORADORES, 2008).

Devido a sua ação sistêmica no organismo a quimioterapia apresenta alta toxicidade a outros tecidos alterando as suas funções normais. As principais alterações encontradas são: hematológicas, gastrintestinais, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, toxidade pulmonar, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva, toxicidade vesical e renal, alterações metabólicas, reações dermatológicas, alérgicas

e anafilaxia e ainda sugestiva alteração cognitiva, porém esta afirmação ainda necessita de mais estudos (UNTURA & REZENDE, 2012).

Os agentes quimioterápicos antineoplásicos não tem uma classificação sistemática padrão, porém Calabresi e Chabner (1995) descreveram uma classificação para os fármacos quimioterápicos baseando-se nos diferentes pontos de interferência destes no mecanismo de ação da síntese do DNA, transcrição e transdução, entretanto essa classificação não pode ser padronizada pois agentes hormonais não são levados em consideração.

3.6 Radioterapia

A radioterapia é um dos métodos empregados no protocolo para tratamento do câncer, em contraposição da quimioterapia este é localizado e feito em ambiente ambulatorial e é realizado através da liberação iônica através de radioisótopos naturais (LORENCETTI E SIMONETTI, 2005).

Esta é dividida em duas formas: externa e interna. A externa é denominada teleterapia e utiliza fontes radioativas de origem nuclear como o cobalto 60 ou aceleradores lineares que produzem aceleração de elétrons e a interna é chamada de braquiterapia que é uma terapia de curta distância em que uma fonte encapsulada ou um grupo dessas fontes é utilizada para liberação de aníons, à pouco centímetros do tumor (MUNIZ & ZAGO, 2008).

Pode ser paliativa ou curativa, sendo que a curativa visa diminuição da doença e sua duração estende-se por mais de quatro semanas, já a radioterapia paliativa tem por objetivo a remissão de sintomas ocasionados pelo tumor como: sangramentos, dores, obstruções e compressão neurológica (BRASIL, 2002).

Apesar de sua eficácia, a radioterapia traz algumas complicações agudas e crônicas que são chamados de efeitos adversos, alguns exemplos destes são: reações da pele, náuseas, mucosites, xerostomia, fadiga, anorexia, diarreia e disfagia, podendo estes causar interferências significativas no tratamento pois podem desmotivar o paciente devido a diminuição da qualidade de vida do paciente com câncer (LEITE et al., 2003).

3.7 Hormoterapia

A hormonioterapia assim como a quimioterapia tem ação sistêmica e tem evoluído devido a novas descobertas da indústria farmacêutica (HISSE et al., 2004).

Esta é definida como o tratamento que se vale de uma interferência na produção de hormônios ou efeito destes sobre a células tumorais, nesta terapia são empregados vários medicamentos à base de hormônios (análogos, estrógenos, Hormônio Liberador de Hormônio Luteinizante (LHRG) e antiandrógenos). A castração (orquiectomia) também é agrupada dentro da hormonioterapia, pois retira-se os testículos os principais órgãos produtores de hormônios masculinos, este principal responsável pelo crescimento tumoral (TONON & SCHOFFEN, 2009).

Sua eficácia tem sido demonstrada no câncer de próstata e por isso é um dos tratamentos mais empregados neste, isoladamente ou juntamente a outros tratamentos: radioterapia, quimioterapia ou após cirurgias (KALIKS, 2009).

3.8 Diagnóstico

Os métodos para diagnóstico da doença são PSA, o toque retal, ultrassonografia abdominal, ultrassonografia transretal e biópsia. Valores de corte de PSA não foram padronizados universalmente, porém valores séricos $> 4,0$ ng/ml são aceitos em estudos como marcador tumoral. Este é associado proporcionalmente ao tamanho e volume do tumor, por isso acredita-se que valores > 20 ng/ml são relacionados a tumores localizados, enquanto valores ≥ 100 ng/ml a doença avançada com metástase distante. Ainda outras especificidades deste exame podem ajudar a distinguir entre lesões benignas e CaP, tais como: densidade, densidade da zona de transição, valores de referências por idade, formas moleculares de PSA, velocidade e tempo de duplicação deste (RHODEN & AVERBECK, 2010).

Na ultrassonografia abdominal, pode-se se observar anormalidades do tamanho e aspecto prostático, porém esta pode superestimar em até 30% características da próstata, portanto é indicado que o melhor parâmetro para distinção do tamanho da próstata é a ultrassonografia transretal porém por ser um método invasivo sua utilização é limitada (CRIPPA et al., 2009).

Além destes a biópsia prostática é um método que serve para diagnosticar CaP, pesquisadores têm tentado quantificar de diversas maneiras os

dados desta para assim identificar achados pré-operatórios que possam ajudar a prever o estadiamento e extensões extracapsulares do CaP, quando são adequadamente realizadas pode-se obter várias informações do tamanho do tumor, volume, quantificação de fragmentos e extensão extraprostática (CAVALLETE et al, 2003).

Quanto à investigação de lesões metastáticas pode-se usar o exame de cintilografia óssea, porém essa ainda apresenta limitações, pois seu resultado pode ser alterado dando um falso-positivo com patologias benignas como artrose, fraturas ou traumas antigos e infecções. Entretanto, a ressonância magnética da pelve é o melhor exame para diagnóstico e estadiamento da doença, pois pode-se observar a lesão primária e possíveis metástases neste exame (ARAP & COELHO, 2010).

3.9 Estresse Oxidativo

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são átomos, moléculas ou íons gerados do oxigênio que em sua grande maioria possuem alta reatividade, podendo ser divididos em dois grupos: radicais livres (RL) e compostos não radicalares. Os radicais livres são átomos ou moléculas que possuem pelo menos um elétron desemparelhado em sua órbita externa permitindo assim a transferência de elétrons com as moléculas vizinhas, estes podem ainda ser doadores ou aceptores de elétrons alterando o ambiente celular ao seu redor. Já os compostos não radicalares não possuem elétrons livres, portanto são menos instáveis que os radicais livres, mas também podem criar reações com moléculas em sua redondeza (CAROCHO E FERREIRA, 2013).

Os RL são produtos naturais do metabolismo vivo, sendo que o ânion superidóxido (O_2^{**}) é o mais comum. Este é gerado a partir do escape de elétrons da cadeia transportadora da mitocôndria, assim reduzindo os níveis de O_2 presente nas células (HEKIMI, LAPOINTE & YANG, 2011).

Outras fontes de RL no organismo são as células do sistema imunológico, que produzem uma grande quantidade O_2 capaz de matar microrganismos invasores e as células epiteliais; nervosas; endoteliais e macrófagos que formam a enzima óxido nítrico sintetase, que por sua vez origina o óxido nítrico (um tipo de RL) e ainda alguns fatores externos como radiação ultravioleta, tabagismo, dietas com excesso de calorias, pesticidas e solventes, excesso de exercícios físicos

podem colaborar para uma produção de maiores quantidades destes (LAMBETH E NEISH, 2014).

Logo o estresse oxidativo pode ser definido entre o desequilíbrio entre os níveis de compostos pró-oxidantes, ou espécies reativas de oxigênio (EROs) e antioxidantes sendo os primeiros encontrados em maiores quantidades neste estado do organismo. Este desequilíbrio é comumente relacionado a diferentes tipos de doenças, porém ainda não se sabe se este pode ser considerado a causa ou consequência para estas patologias (VELLOSA et al., 2013).

Em condições normais acontece um equilíbrio entre os RL e os antioxidantes. Porém quando este sofre alguma alteração e há uma demanda em excesso de RL, as células sofrem alguns danos causados por estes: peroxidação de lipídeos da membrana, oxidação de receptores hormonais e enzimas e lesões no material genético, como oxidação de bases do DNA podendo consequentemente culminar em processos mutagênicos e tumorais (MARTELLI & NUNES, 2014).

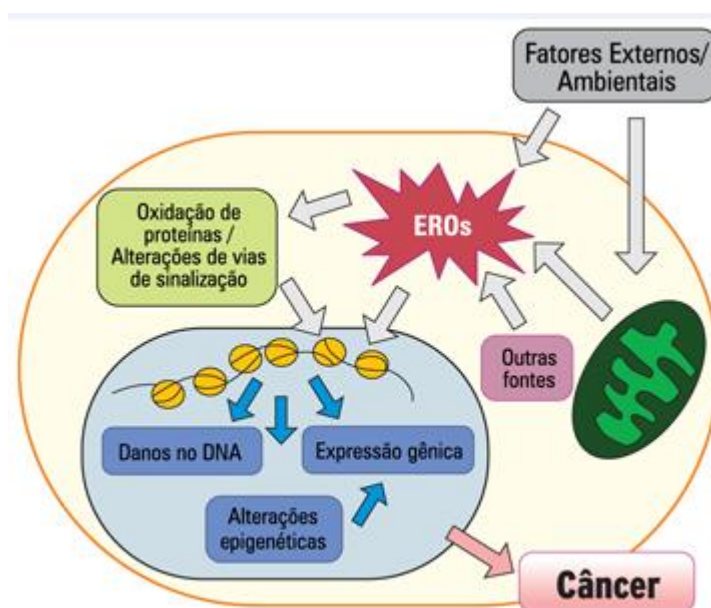
Apesar do estresse oxidativo ser relacionado na literatura ao envelhecimento, pois a mitocôndria perde algumas funções conforme o aumento da idade, este varia conforme alguns fatores tais como: ingestão dietética do indivíduo: dietas ricas em agentes pró-oxidantes (excesso de gordura, etanol e carboidrato) e pobre em antioxidantes (vitaminas e minerais), ingestão calórica e nível de atividade física (SILVA & FERRARI, 2011).

A obesidade e uma dieta hipercalórica tem sido associado ao aumento da produção de EROs, diminuindo a capacidade antioxidante do organismo induzindo ao estresse oxidativo sugerindo que estes fatores podem ter papel importante nesse desequilíbrio no meio celular (SIES, STAHL & SEVANI, 2005).

O estresse oxidativo também é associado a algumas alterações fisiológicas: infertilidade em homens devido ao excesso de peróxido de hidrogênio no sêmen e em mulheres, já que o desenvolvimento dos óvulos dependem de antioxidantes e sinalizadores EROs, doenças neurodegenerativas já que o cérebro é o órgão com maior consumo metabólico do corpo sobretudo da glicose e oxigênio, por isso fica frequentemente exposto a radicais livres e doenças cardiovasculares, devido a oxidação lipídica na maioria das vezes presentes nessas (YEPES, et al., 2014).

No câncer, o estresse oxidativo (figura 3) altera no DNA celular a expressão de genes que inibem a progressão do ciclo celular (chamados de genes supressores tumorais), aumentando assim a proliferação de células cancerosas. Este desequilíbrio ainda está relacionado ao câncer de pele e a doenças inflamatórias pois aumentam a taxa de mutação do material genético ou a susceptibilidade a agentes mutagênicos (AFANAS'EV, 2011; SAEIDNIA & ABDOLAH, 2013).

Figura 3 – O efeito do estresse oxidativo no câncer



Fonte: SILVA e JASIULIONS, 2014

Deve-se levar em consideração que os RL têm um papel fisiológico importante, ou seja, dentro dos padrões de normalidade esses auxiliam no equilíbrio de algumas reações no organismo como a produção de energia e no metabolismo, o problema acontece quando estes superam os níveis de antioxidantes, criando assim o desequilíbrio e conseqüentes alterações supracitadas (RAHAL, KUMAR & SINGH, 2014).

3.10 Antioxidantes

Como já citado o organismo tem compostos próprios para combater os RL, os chamados antioxidantes. Eles são divididos em enzimáticos: Glutation-Peroxidase (que necessita do Selênio), Catalase, Metionina-Redutase e Superóxido Dismutase (há vários tipos, e os 2 principais necessitam de zinco e cobre, e manganês) e os não enzimáticos provenientes da ingestão dietética que são:

vitaminas lipossolúveis (vitamina E e vitamina A), vitaminas hidrossolúveis (vitamina C e complexo B) e oligoelementos (selênio, zinco, manganês, cobre) (ROHENKOHL, CARNIEL, & COLPO, 2011).

Sua principal função é inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação dos RL e dos compostos não radicalares, podendo agir de três formas distintas: impedindo a formação de RL (sistema de prevenção), impedindo a ação destes (sistema de varredores) ou ainda auxiliando na reparação biológica das estruturas lesadas (sistema de reparos) (KOURY & DONANGELO, 2003).

As enzimas antioxidantes agem na iniciação de reações em cadeia que culminam com a propagação e amplificação do processo, prevenindo e/ou controlando a formação de RL. Já o sistema de defesa não enzimático composto pelos nutrientes de origem dietética tem ação variada, ou seja cada composto age de uma forma em combate aos RL (BARBOSA, et al, 2010).

Portanto uma alimentação balanceada com ingestão adequada de nutrientes proporciona um equilíbrio no balanço das defesas antioxidantes do organismo colaborando para a saúde do indivíduo e combate da ação dos RL.

3.11 Vitamina A

A vitamina A é um micronutriente que se relaciona com as funções visuais, integridade epitelial e funcionamento do sistema imunológico (QUEIROZ et al, 2013). É um retinóide e refere-se a três compostos pré-formados que exibem atividade metabólica: o álcool (retinol), o aldeído (retinal ou retinaldeído) e o ácido (ácido retinoico), sendo sua forma ativa encontrada apenas produtos de origem animal (BONI et al., 2010).

É classificada como termoestável, ou seja resiste ao calor até 100°C, lipossolúvel e sua absorção diz respeito a vitamina pré-formada de ácido retinoico e e do beta caroteno ou outros carotenoides. É absorvida quase integralmente em condições de normalidade do aparelho gastrintestinal sendo sua absorção similar à absorção de gorduras, e na presença de alterações na absorção destas, a absorção do retinol também é comprometida (HOFFMAN et al., 2000).

Além da vitamina A pré-formada ainda existem um grupo de compostos que quando metabolizados produzem o retinol, chamados de

carotenoides, sendo o mais conhecido deste como beta-caroteno. Dentro deste grupo, existe ainda o licopeno, que trás em sua composição onze ligações conjugadas e duas ligações duplas não conjugadas, encontrado predominantemente no plasma e tecidos humanos e em um número limitado de alimentos de cor vermelha como tomates e seus produtos, goiaba, pitanga, mamão e melancia (SHAMI & MOREIRA, 2004)

A carência desta vitamina pode desencadear alterações no organismo principalmente relacionadas à visão, porém sua deficiência pode causar alterações adversas sem ainda presença de xerofthalmia, termo este utilizado para designar o espectro de alterações oculares atribuídos à esta deficiência, por armazenada no fígado grandes e persistentes doses desta, podem sobrecarregar o órgão, resultando em hepatopatias (SANTOS, VELLARDE, & FERREIRA, 2010)

As doses dessa vitamina são determinadas em forma de vitamina A e expressas em microgramas (mcg/dia), e ainda não há determinação nestas para os carotenoides. Sua quantidade determinada para homens adultos são de 900 mcg/dia enquanto que para mulheres sua recomendação é de 700 mcg/dia (DRIs, 2011). As principais fontes dietéticas encontradas dessa vitamina são: Carne de porco, gema de ovo, fígado, coração e vísceras em geral.

Sua ação como antioxidante ainda não foi muito bem entendida, porém sugere-se que esta esteja presente no sequestro do lipoperóxidos, evitando assim a lipoperioxidação e possível dano à membrana celular (CATANIA, BARROS, & FERREIRA, 2009).

Apesar de seu potencial antioxidante a literatura traz algumas controvérsias quanto ao seu uso no CaP. Foram encontradas associações benéficas entre a ingestão de tomates e produtos de tomate (ricos em licopeno) e a diminuição do risco de CaP ou agravamento deste para estágio avançado, consequentes do efeito protetor do licopeno contra lesões e/ou perdas na integridade celular (GIOVANUCCI, 1999 e 2007; COSTA E MATIAS, 2014).

Wu e colaboradores (2004) em seu caso controle com profissionais da saúde, reforçando a mesma idéia, demonstrou inversa associação entre consumo elevado de licopeno e CaP, porém este foi restrito somente a homens com 65 anos ou mais e sem histórico familiar para doença.

Houve ainda diminuição dos níveis de PSA, em 40 homens diagnosticados com HBP com alto risco para CaP, que receberam suplementação de 15 mg/dia de licopeno demonstrando o efeito benéfico deste na progressão do desenvolvimento na doença (SCHWARS et al., 2008).

No entanto Kirsh (2006) em seu estudo multicêntrico com homens sem histórico de CaP concluiu que o maior consumo de licopeno não se associou com menor risco de desenvolvimento da doença. E ainda Sporn (2013) demonstrou em sua análise que o uso de licopeno como agente quimiopreventivo ainda necessita ser melhor compreendido.

3.12 Selênio

O Selênio (Se) é um elemento essencial para as funções do corpo e pode apresentar-se na forma inorgânica e orgânica, sendo sua forma orgânica selenometionina e selenocisteína, análogos dos aminoácidos metionina e cisteína, respectivamente, sua biodisponibilidade ainda pode ser influenciada por alguns fatores: quantidade de consumo, qualidade de Se consumido e interação entre outros componentes da dieta (SUZUKI, 2005).

Este micronutriente é conhecido devido seu efeito anticarcinogênico e em pequenas doses o selênio funciona como um elemento essencial da Sec promovendo a proliferação celular apresentando um importante efeito nas células imunes, e em maiores quantidades não tóxicas este pode reduzir o risco de câncer impedindo o ciclo tumoral, inibindo a migração e invasão celular e estimulando a apoptose, este ainda é imprescindível na produção de hormônios da tireóide e seu funcionamento (ZENG & CORBS, 2008).

Sua carência gera alterações no sistema imune: na função dos neutrófilos, produção de anticorpos, proliferação de linfócito T e B em resposta a antígenos e na apoptose por células natural killers (ACOSTA, 2007).

Sua recomendação diária determinada para homens e mulheres adultos é de 55 mcg (DRIs, 2011). Em doses tóxicas foram observados os seguintes sinais clínicos: manchas nas unhas, náuseas, vômitos e diarreia. Suas principais fontes são: castanhas-do-pará, frutos do mar, aves, carnes vermelhas e arroz integral (VIANA, 2016).

Associação de selênio e o CaP vem sendo demonstrada através de vários autores, Duffield e Lillico (2003) relacionaram inversamente a suplementação de selênio (200 mcg/dia) com a incidência de CaP sustentando a hipótese levantada por Yoshizawa e colaboradores (1998) de que a maior ingestão de selênio poderia reduzir o risco do desenvolvimento da doença.

Apesar disso um estudo de coorte relacionou o desenvolvimento do prognóstico de CaP (em intermediário ou avançado) ao gene dismutase de superóxido de manganês (SOD2) uma enzima mitocondrial antioxidante dependente do selênio, com o nível plasmático deste micronutriente no momento do diagnóstico, concluindo que homens com altos níveis plasmáticos de selênio com genótipo AA tinham 40% menor risco de desenvolverem doença agressiva, enquanto homens com genótipo contendo o alelo V e alto nível de selênio plasmático foram associados com o maior risco de desenvolverem doença agressiva (CHAN et al., 2009). Diante disso demonstra-se que o selênio tem diferentes efeitos dependentes do genótipo contido no DNA de cada indivíduo, não sendo benéfico em toda a população.

Em contradição as hipóteses apresentadas, Kristal e colaboradores (2014) em sua coorte investigou a suplementação de selênio e vitamina E no desenvolvimento CaP de alto risco em relação ao selênio basal e constatou que a suplementação de selênio não trouxe benefícios em homens com baixos níveis de selênio basal, enquanto em homens com altos níveis de selênio basal a mesma suplementação, aumentou o risco para CaP de alto risco. Já a suplementação com vitamina E aumentou o risco de CaP de alto risco em homens com baixos níveis de selênio basal, evidenciando que a suplementação de selênio no CaP não trouxe benefícios durante seu tratamento, sendo benéfica somente na prevenção do câncer prostático.

3.13 Zinco

É um micronutriente encontrado em maior quantidade e biodisponibilidade em produtos de origem animal, principalmente em vísceras e gema de ovo, e ao contrário do que se pode observar com o ferro, o AA não melhora a absorção do zinco (GIUGLIANI & VICTORIA, 2000).

Este desenvolve várias funções no organismo devido a sua necessária atuação de forma catalítica e/ou estrutural em mais de 200 enzimas e sua

função antioxidante é demonstrada a partir de estudos in vivo, os quais relacionaram a deficiência de zinco à lesões oxidativas consequentes da ação de espécies reativas de radicais livres (KOURY & DONANGELO, 2003).

Sua recomendação é de 11 mg/dia para homens adultos enquanto que para mulheres adultas 7 mg/dia (DRIs, 2011).

A carência do zinco está relacionada a alterações ou sinais no sistema imune, hiperatividade e falta de atenção, retardo do crescimento e mental, anorexia, cicatrização lenta, intolerância a glicose, hipogonadismo, impotência sexual e atraso na maturação sexual e esquelética. Porém em excesso podem desencadear alterações no organismo tais como: gosto metálico na boca, dores de cabeça, vômito e diarreia (SILVA, SILVA, & FREITAS, 2014).

O zinco demonstra contrária associação com o risco de desenvolvimento de CaP no prognóstico, comprovado por uma coorte que teve por objetivo relacionar a ingestão de zinco próxima ao diagnóstico com o maior índice de sobrevivência após este, que indicou que uma maior ingestão de zinco diminuiu a mortalidade no CaP, principalmente em doenças localizadas (EPSTEIN et al, 2011).

Em contrapartida, Prasad e colaboradores (2010) observaram que os pesos de tumores prostáticos eram significativamente maiores quando a ingestão de zinco era deficiente ou alta em relação a quantidade normal esperada em ratos, concluindo assim que a suplementação exacerbada além da ingestão dietética de zinco não seriam benéficas tanto quanto a deficiência deste em animais, sendo necessário mais estudos sobre essa relação em humanos.

Quanto ao efeito deste nutriente na prevenção do CaP, Leitzman e colaboradores (2003) relacionaram a alta ingestão de zinco (acima de 100 mg/dia) com um aumento da carcinogênese prostática, sendo comprovado assim que se necessita de cautela quanto a utilização de suplementação de zinco.

3.14 Vitamina C

A vitamina C ou ácido ascórbico (AA) é um micronutriente hidrossolúvel e termolábil, ou seja não é resistente ao calor o qual não é sintetizado pelo organismo humano, por isso depende de fontes dietéticas (ZAMBIER & LUBI, 2016). Este é o antioxidante mais abundante no organismo e seu efeito na inativação

dos radicais livres ocorre através da transformação desta em ascorbato, devido a ligação de um elétron a vitamina C, fazendo com que este composto possa ligar-se aos radicais livres, eliminando-os (BAUMANN, 2004).

O AA é imprescindível para o bom funcionamento das células, este potencial é visto principalmente no tecido conjuntivo durante a formação de colágeno colaborando com a cicatrização de tecidos e sua ação como co-fator previne a oxidação do ferro evitando assim sua auto-ativação (AZULAY et al, 2003).

Suas principais fontes são alimentos de origem vegetal como exemplo: acerola, abacaxi, laranja, limão, agrião, rúcula, pimentão. As manifestações clínicas decorrentes da hipovitaminose C são fadiga, falta de apetite, irritabilidade, palidez, sonolência, falta de energia, deformidades dentárias, cicatrização lenta de pequenos ferimentos e presença de hemorragias, já em grave deficiência dessa vitamina desenvolve-se o escorbuto, porém o excesso demonstra sinais de diarreia, cólicas e dores abdominais (SARAIVA, BOTELHO, FAUSTINO, & SOARES).

Sua recomendação diária é de 90 mg/dia para adultos do sexo masculino e 75 mg/dia para adultos do sexo feminino (DRIs, 2011).

O AA é considerado um antioxidante “preventivo” ou “primário” uma vez que reage com o oxigênio antes do início do processo oxidativo e atua na regeneração da vitamina E, sendo portanto de fundamental importância para manutenção do potencial antioxidante no plasma (CATANIA, BARROS, & FERREIRA, 2009).

Estudos realizados entre as décadas de 70 a 90 não demonstraram ação efetiva da vitamina C contra o CaP, porém Yun e colaboradores (2015) em seu estudo in vitro demonstraram que altas doses terapêuticas de vitamina C causava a morte em células tumorais de câncer colorretal.

Gaziano (2009) em seu estudo randomizado com participação de 14.641 homens com idades de 50 anos ou mais, que receberam suplementação de 500 mg/dia de AA não observou uma associação significativa para o uso de vitamina C no risco de câncer total em homens ou CaP.

Entretando, Pollard e colaboradores (2010), demonstraram que em ratos a suplementação deste nutriente suprimiu o crescimento tumoral e metastático, comprovando sua eficácia em animais.

3.15 Vitamina E

A vitamina E é um componente de óleos vegetais encontrado em grande quantidade em lipídeos, identificada em quatro formas diferentes α , β , γ e δ -tocoferol, sendo α -tocoferol o antioxidante mais amplamente encontrado nas membranas devido a isso, sua absorção é semelhante às demais vitaminas lipossolúveis, sendo sua recomendação diária para homens e mulheres adultos de 15 mcg (BIANCHI & ANTUNES, 1999).

Sua ação antioxidante atua no bloqueio da reação em cadeia da peroxidação lipídica através do sequestro do radical peroxila convertendo os RL em espécies mais estáveis gerando assim compostos menos reativos (SOUSA et al., 2007).

Estudos tem relacionado a ação desta como antioxidante em lipoproteínas de baixa densidade (LDL) à prevenção da oxidação desta, por isso o número de estudos tentando demonstrar a associação deste micronutriente à doenças ligadas ao retardo na lipoperioxidação como o câncer e doenças cardiovasculares tem aumentado nos últimos anos (HONARBAKHS E SCHACHTER, 2009).

Além de ser encontrada em óleos essa ainda é encontrada em alimentos compostos por grande quantidade de lípidos: abacate, nozes em geral e grãos integrais. Seu excesso está associado a inteferencia na ação da vitamina D e sua carência está relacionado à esterilidade em homens, reabsorção de embriões e lesões musculares (PEREIRA, 2017).

Associações benéficas entre vitamina E e o desenvolvimento de CaP são demonstradas, porém a literatura ainda é contraditória quanto a essa relação. Estudos randomizados da década de 90 apresentaram associação inversa entre o consumo de vitamina E e o risco de CaP, assim como a taxa de mortalidade por esta (HEINONEM et al., 1998; CHAN et al., 1999).

Goodman e colaboradores (2003) apresentaram associação inversa entre a vitamina E e o desenvolvimento de CaP porém este resultado foi limitado

somente a fumantes ou renunciantes de ao menos 6 anos. Já uma revisão sistemática demonstrou que o uso de antioxidantes principalmente a vitamina C e E tem efeito preventivo no CaP, confirmando assim a efetividade desses (ARAUJO et al., 2016).

Apesar disso, Klein e colaboradores (2011), em seu estudo de caso-controle randomizado, observaram que a suplementação de vitamina E a longo prazo teve associação positiva com o aumento absoluto de desenvolvimento de CaP em relação ao placebo e outro caso-controle revelou uma associação nula entre CaP e os níveis plasmáticos de vitamina E, vitamina A e seus componentes (b-caroteno, licopeno) e folato, numa amostra composta por 226 homens (BEILB et al., 2010).

3.16 Tabela de Recomendações Nutricionais

Uma dieta deve ser individualizada ou seja, pensado para um indivíduo com o objetivo de suprir as necessidades energéticas e de vitaminas e minerais. Por isso, a Dietary References Intake (DRIs) foram criadas nos Estados Unidos e Canadá com o objetivo de padronizar as quantidades recomendadas de nutrientes já conhecidos, publicadas desde 1997 sendo sua última publicação em 2011. Seu desenvolvimento ocorreu para substituição das Recommended Dietary Allowances, cuja a última revisão foi publicada em 1989, trazendo assim algumas mudanças (PADOVANI et al, 2006).

Além de uma revisão sobre as quantidades recomendadas por dia de cada nutriente, ainda, conta com 4 categorias de valores de referências com a finalidade de avaliar e planejar consumo de indivíduos saudáveis, diminuir o risco de doenças crônicas não transmissíveis e rotulagem de alimentos, sendo estes valores: Necessidade Média Estimada (EAR), Ingestão Dietética Recomendada (RDA), Ingestão Adequada (AI) e Nível Máximo de Ingestão Tolerado (UL) (PADOVANI et al, 2006).

A EAR é a quantidade de um nutriente específico que abrange as necessidades de 50% dos indivíduos de uma população do mesmo sexo e estágio de vida específico. Este valor é utilizado como base para estabelecimento da RDA e através deste, é possível ainda avaliar a adequação de ingestão de nutrientes de um grupo populacional (VITOLLO, 2009).

A RDA é definido como a quantidade necessária para suprir as necessidades de cerca de 97% dos indivíduos saudáveis do mesmo sexo e estágio

de , segundo seu estágio de vida, sendo utilizada como parâmetro para adequação de cardápios (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002).

Quando não se pode definir o valor de EAR, conseqüentemente não podendo haver a definição do valor de RDA, é encontrado um valor que estima a adequação do nutriente nessas circunstâncias, assim, o valor de AI é estipulado, sendo este maior que o possível valor da RDA, mas que não trazia malefícios à saúde (VITOLLO, 2009).

Contudo, a UL é um valor de referência acima das necessidades, valor este que não deverá servir como meta de adequação já que este é o limite de ingestão de certo nutriente a longo prazo que não traria malefícios ao organismo (DRIS, 2011).

Por isso é necessária atenção quanto à prescrição e ingestão de todos os nutrientes sempre se atentando para o valor de RDA deste ou em caso de não haver esta referência estipulada, observar a quantidade pré estabelecida nas DRIs como AI, evitando alcançar valores de UL, assim evitando malefícios causados por hipervitaminoses e agravos de patologias devido à ingestão exarcebada destes.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Pesquisa

Foi realizado um estudo exploratório descritivo pois busca-se mais familiaridade com o problema proposto e descrição das características ocorrentes no paciente com câncer de próstata (GIL, 2008) do tipo revisão bibliográfica a partir do material publicado sobre a ação dos antioxidantes no câncer de próstata com a questão norteadora: Qual a função dos antioxidantes na prevenção e tratamento do câncer de próstata?

4.2 Sistema de Busca de artigos

A busca de artigos foi realizada no período de fevereiro à setembro de 2017, nas principais bases de dados: Scielo, PubMed e LILACS via Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e Google Acadêmico.

Foram empregadas as seguintes palavras-chaves para busca: câncer, câncer de próstata, antioxidantes tais como: vitamina E, vitamina C, selênio, zinco e vitamina A quimioprevenção, sendo estes usados combinados e isoladamente. A estratégia de busca foi organizada com o uso de AND e "" modificando a cada nova busca.

4.3 Critérios de Inclusão

Para inclusão optou-se por artigos que fossem relacionados com a questão norteadora do presente estudo, em inglês, espanhol ou português, e publicado até 20 anos, realizados em humanos e animais ou que fossem classificados como estudos randomizados.

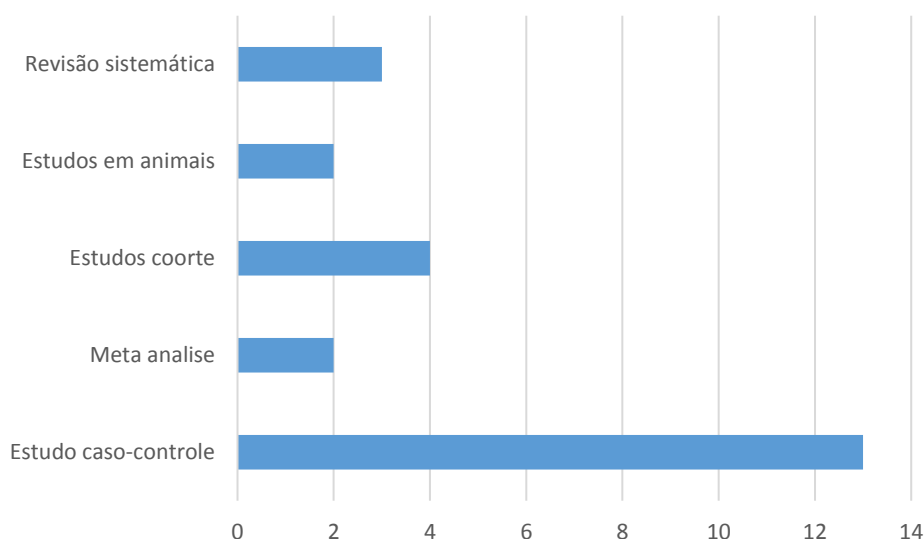
4.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos teses, dissertações, capítulos de livros, monografias e artigos que após leitura analítica não ligava-se ao tema do estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

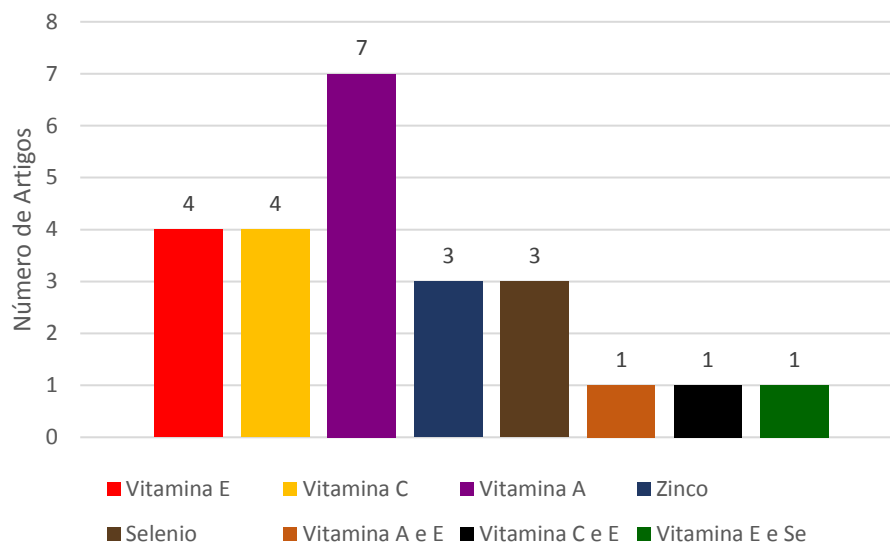
Na busca de dados foram encontrados 89 artigos, excluindo-se 14 por não se relacionarem a questão norteadora da pesquisa. Após uma leitura seletiva foram selecionados 24 estudos (gráfico 1) por se objetivarem no estudo dos antioxidantes propostos, sendo inclusos na pesquisa: 4 artigos de coorte, 13 estudos-controle randomizado, 2 meta-análises, 3 revisões sistemáticas e 2 estudos em animais.

Gráfico 1 – Tipos de artigos inclusos na pesquisa



Fonte: Pessim e Brandão, 2017.

Os estudos envolveram o universo de participação de 40 a 51.529 indivíduos. O período de pesquisa variou de 40 dias a 14 anos e os 24 artigos que preenchem os critérios supracitados são datados a partir de 1999 até o ano de 2015. Dos artigos inclusos todos se realizaram nos EUA, exceto um que aconteceu simultaneamente em mais dois países: Porto Rico e Canadá e outro que ocorreu na Finlândia. Os artigos encontrados mostraram o efeito de antioxidantes (gráfico 2) isoladamente ou combinados sendo as quantidades diversas.

Gráfico 2 – Quantidade de artigos encontrados por antioxidantes

Fonte: Pessim e Brandão, 2017.

O CaP é o segundo mais incidente no Brasil, sendo menor somente que o câncer de pele não melanoma (INCA, 2016). Apesar das taxas de incidência e mortalidade por esta doença aumentarem ainda se encontra dificuldades quanto ao seu diagnóstico, já que um dos métodos mais utilizados para este é o exame de PSA e o toque retal, que para muitos homens ainda é um agravante pois é considerado muito invasivo à sua masculinidade.

Por isso, fazem necessárias pesquisas que possam revelar formas de prevenção e tratamento do CaP e a literatura têm demonstrado grandes achados quanto ao uso de antioxidantes da prevenção e/ou tratamento deste.

Os principais nutrientes citados nas publicações analisadas foram: vitamina A, E e C, o zinco e o selênio, estes considerados não enzimáticos e são obtidos através da ingestão dietética podendo ter aumento no seu consumo através da suplementação.

Diante dos estudos analisados considerados mais atuais e relevantes (tabela 1) foi possível evidenciar os impactos positivos do uso de antioxidantes no risco de CaP ou o avanço desta em indivíduos já diagnosticados (GIOVANUCCI, 1999 e 2007; SCHWARS et al., 2007; COSTA E MATIAS, 2014; DUFFIELD-LILLICO et al.,

2003; POLLARD et al., 2010; EPSTEIN et al., 2011). Por outro lado, notou-se efeitos negativos em suplementações exacerbadas desses nutrientes (KRISTAL et al, 2014; BEILBY et al, 2010; GAZIANO et al, 2009). Portanto, o uso de suplementação sem necessidade pode ser um agravante para o risco de CaP (PRASAD et al., 2010, KLEIN et al., 2011).

Tabela 1 – Tabela de artigos mais atuais e relevantes a pesquisa

| Autores / Ano | Desenho | Objetivo primário e amostra | Síntese achados |
|-------------------------------|----------------------------------|--|---|
| Giovanucci (1999) | Revisão sistemática | Associar o consumo de Licopeno ou produtos de tomate ao risco de CaP | A alta ingestão de tomates e produtos de tomates reduziram o risco de CaP total em 35% |
| Duffield-Lillico et al (2003) | Estudo controle randomizado | Relacionar a incidência do CaP e suplementação de Selênio - 1312 homens com história de câncer de pele | Associação inversa entre a incidência de CaP e suplementação de selenio. |
| Giovanucci et al (2007) | Meta-análise de estudo de coorte | Analisar variáveis que possam relacionar-se com CaP - amostra 51.529 profissionais da saúde, com idades entre 40 e 75 anos | Houve associação inversa entre a ingestão de molho de tomate e desenvolvimento de câncer avançado, para homens diagnosticados com CaP |
| Schwars et al (2008) | Estudo-controle randomizado | Observar os efeitos do licopeno em pacientes com hiperplasia benigna de próstata (HPB) com alto risco de CaP, diminuindo o PSA - amostra de 40 homens com HPB comprovada | A suplementação de 15 mg/dia de licopeno durante 6 meses diminuiu os níveis de PSA. O licopeno diminuiu a progressão do HPB |
| Chan et al (2009) | Estudo de coorte | Relacionar o Selênio Plasmático, Superóxido Dismutase de Manganês e risco de CaP - amostra de 489 homens com diagnóstico de CaP | O risco prognóstico de câncer é modificado pelo genótipo SOD2, o que indica cautela no uso de selênio. |

| | | | |
|----------------------|---|--|--|
| Gaziano et al (2009) | Estudo controle randomizado | Relacionar a suplementação de Vitamina E e C com risco CaP - amostra de 14.641 homens com idades a partir de 50 anos | A vitamina C e E não demonstraram efeitos significativos no risco de cancer total ou de próstata. |
| Beilby et al (2010) | Estudo de caso-controle | Associar risco de CaP com níveis plasmáticos de folato, b-caroteno, licopeno, vitamina A e vitamina E - amostra 226 homens | Associações nulas para CaP e níveis plasmáticos de folato, b-caroteno, licopeno, vitamina A e vitamina E. |
| Pollard et al (2010) | Experimento controlado com uso de animais | Analisar a influência da vitamina C na tumorigenicidade e metástases de células de adenocarcinoma de CaP em ratos - amostra 30 ratos | Doses farmacológicas de 600 mg/dia de vitamina C suprimiram o crescimento tumoral e metastático de CaP nos ratos |
| Prasad et al (2010) | Experimento controlado com uso de animais | Associar o efeito da suplementação de zinco do desenvolvimento de CaP em ratos - amostra 18 ratos | Peso dos tumores era significativamente maiores quando a ingestão dietética de zinco era deficiente ou alta em relação ao nível normal de ingestão dietética de zinco. |
| Klein et al (2011) | Estudo controle randomizado | Determinação do efeito de longo prazo da vitamina E e do selênio sobre o risco de CaP em homens relativamente saudáveis - amostra 35.533 homens com idades a partir de 50 anos | Em comparação com o placebo, o aumento absoluto do risco de CaP por 1000 pessoas foi 1,6 para vitamina E, 0,8 para selênio e 0,4 para a combinação. |

| | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|--|---|
| Epstein et al (2011) | Estudo de coorte | Relacionar a quantidade de ingestão de zinco dietético próximo ao tempo de diagnóstico e analisar se este tem associação com um melhor índice de sobrevivência - 525 homens com diagnóstico de CaP | Alta ingestão de zinco é associada a menor mortalidade por CaP após diagnóstico particularmente em doença localizada |
| Sporn (2013) | Meta-análises de estudos clínicos | Caracterizar ação do licopeno como anticarcinogênico e na quimioprevenção para CaP | Resultados inconclusivos, necessitando assim de mais pesquisas para uso clínico definitivo do licopeno no CaP |
| Costa e Matias (2014) | Revisão sistemática | Descrever o efeito do licopeno como antioxidante preventivo no CaP | Licopeno reduz o risco de CaP devido sua efeito protetor contra lesões ou perdas da integridade celular |
| Kristal et al (2014) | Estudo de coorte | Investigar o efeito da suplementação de selênio e vitamina E no risco de CaP, em relação ao selênio basal - amostra 1739 homens diagnosticados com CaP | Suplementação de selênio não trouxe benefício a homens com baixos níveis de selênio plasmático e aumentou o risco de CaP de alto risco em homens com altos níveis de selênio basal. A suplementação de vitamina E aumentou o risco de CaP entre homens com baixos níveis de selênio basal, concluindo assim que é necessário evitar doses de selênio e vitamina E que excedam a ingestão dietética recomendada. |

Fonte: Pessim e Brandão, 2017.

A utilização suplementação a longo prazo de Se ainda demonstrou efeitos benéficos em somente parte da população estudada, sendo explicado pelo genótipo contido no DNA ou seja, esta não trazia benefícios para todos os indivíduos diagnosticados com CaP (CHAN et al., 2009).

Apesar de resultados benéficos associados ao uso de suplementações de nutrientes no CaP, um estudo mostrou-se inconclusivo (SPORN et al, 2013) e outro com associações nulas para risco deste (COSTA E MATIAS, 2014) e até mesmo um aumento no risco da doença avançada (KRISTAL et al, 2014). Por esta razão é necessário cautela na utilização de suplementos de nutrientes sendo essa restrita somente a casos individuais necessários.

Diante disso, é possível observar a real importância de se suplementar corretamente mesmo vitaminas consideradas benéficas, para isso há necessidade da participação ativa do profissional nutricionista já que este é apto a prescrições dietéticas e suplementações nutricionais visando atender à necessidade individual de cada um, não generalizando mais avaliando detalhadamente caso a caso, para a promoção da qualidade de vida do paciente (CFN, 2004).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CaP apesar de seu lento crescimento é considerado um dos tipos de câncer com maior produção de RL, ou seja, com mais propensão a desenvolvimento do estresse oxidativo, pelo desequilíbrio entre composto pro-oxidantes e antioxidantes, diante disso os antioxidantes não enzimáticos, provenientes da ingestão dietética tem papel fundamental na prevenção e tratamento da doença.

Os antioxidantes em geral são utilizados para combater os efeitos dos radicais livres no organismo inibindo ou reduzindo a ação destes na degradação celular, sendo neste trabalho abordados os principais micronutrientes com esta ação: vitamina E, vitamina A, vitamina C ou AA, zinco e selênio.

Dentre estes, pode-se observar maior efetividade na ação protetora do licopeno na redução do risco de CaP sendo uma possível alternativa viável para prevenção deste. A vitamina C, demonstrou resultados satisfatórios na supressão do crescimento tumoral durante o CaP em ratos, e em câncer colorretal em humanos, necessitando assim de mais pesquisas para uso terapêutico deste no tratamento de CaP em humanos.

Altas doses de vitamina E e selênio, isoladamente ou combinados e zinco utilizado isoladamente, demonstraram efeitos maléficos e maior risco de desenvolvimento de CaP, assim, demonstra-se necessária cautela nessas suplementações não ultrapassando a recomendação diária desses micronutrientes.

Conclui-se que o uso deliberado de suplementos nutricionais que ultrapassam a recomendação diária, sem fins terapêuticos com prescrição profissional pode ser prejudicial à saúde, em especial no CaP, por isso o papel do nutricionista é de fundamental necessidade e importância, já que este tem o papel de avaliar o estado nutricional e averiguar possíveis carências nutricionais, propondo assim estratégias que busquem a promoção da qualidade de vida do paciente.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA, L. **El Selênio**. (2007).

AFANAS' EV. I. "**New nucleophilic mechanisms of ros-dependent epigenetic modifications: comparison of aging and cancer**". *Aging and Disease*, 5, 52. 2014.

AMORIM, A. R. **Génetica do Câncer**. UNICEUB, 2002. Disponível em <<http://repositorio.uniceub.br/bitstream/123456789/2497/2/9864661.pdf>>

AMORIM, V. M., BARROS, M. B., CÉSAR, C. L., & COLABORADORES, E. **Fatores associados à realização de exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional**. *Caderno de Saúde Pública*, 347-356.2011.

ARAP, M. A., & COELHO, R. F. **Câncer de Próstata**. Fonte: Medicina NET: 2014.

ARAUJO, R. L., VIANA, F. C., CASIMIRO, V. C., & COLABORADORES, E. Antioxidantes na prevenção do câncer em idosos. **Journal of Medicine and Health Promotion**, 18-26, 2016.

AZEVEDO, D. R., BARROS, M. C., & MULLER, M. C. **Psicooncologia e interdisciplinaridade: Uma experiência na educação a distância**. Porto Alegre: Edipucrs, 2004.

AZULAY, M. M., MANDARIM-DE-LACERDA, C. A., PEREZ, M. A., & COLABORADORES, E. **Vitamina C**. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. 2003.

BARBOSA, K. B., COSTA, N. M., ALFENAS, R. C., & COLABORADORES, E. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista Nutricional de Campinas**, 629-643, 2010.

BARBOSA, I. R., COSTA, I. C. C., BERNAL, M. M., & COLABORADORES. Tendência das taxas de mortalidade pelas dez principais causas de óbitos por câncer no Brasil, 1996-2012. **Revista Ciência e Pluralidade**, 3-15, 2016.

BAUMANN, L. **Dermatologia cosmética – princípios e prática**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

BEILBY, J., AMBROSINI, G. L., KLERK, N.H., & COLABORADORES. **Serum levels of folate, lycopene, b-carotene, retinol and vitamin E and prostate cancer risk**. *European Journal of Clinical Nutrition*.1235-1238. 2010.

BIANCHI, M. L., & ANTUNES, L. M. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição de Campinas**, 123-130. 1999.

BRASIL (BR). Notícias. **MS lança Política Nacional de Saúde do Homem**. [on line]. 2009. [citado em 2009 Nov27].

BRASIL (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Ações Programáticas Estratégicas**. Política nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem: Princípios e Diretrizes. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

BRASIL (BR). Instituto Nacional do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 2 ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2002.

BONI, A., PUGLIESI, C., CLÁUDIO, C. C., & COLABORADORES, E. Vitaminas antioxidantes e prevenção da arteriosclerose na infância. **Revista Paulista de Pediatria**, 373-380. 2010.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. "A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives". *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15. 2013.

CATANIA, A. S., BARROS, C. R., & FERREIRA, S. R. **Vitaminas e minerais antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas**. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabolica, 53-55, 2009.

CAVALETTE, A. C., SROUGI, M., NESRALAH, L. J., & COLABORADORES, E. Avaliação da extensão da neoplasia em cancer de prostata: valor do PSA, da percentagem de fragmentos e da escala de glason. **Revista Associação Médica Brasileira**, 250-254. 2003.

CHABNER, B. A.; CALABRESI, P. **Em As Bases Farmacológicas da Terapêutica**; Goodman, L. S.; Gilman, A., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 1995, p. 903-949.

CHAN, J. M., STAMPFER, M. J., MA, J., & COLABORADORES. Supplemental Vitamin E Intake and Prostate Cancer Risk in a Large Cohort of Men in the United States. **Cancer Epidemiology**, 893-899, 1999.

CHAN, J. M., OH, W. K., XIE, W., & colaboradores, e. Plasma **Selenium, Manganese Superoxide Dismutase, and Intermediate- or High-Risk Prostate Cancer**. *Journal of Clinical Oncology*, 3587-3583, 2009.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS. **Resolução/CFN nº 380 de 28 de dezembro de 2005**. Dispõe sobre a definição das áreas de atuação do nutricionista e suas atribuições, estabelece parâmetros numéricos de referência por área de atuação e dá outras providências. Diário Oficial da União 2005; 28 dez.

COSTA, J. A. P., MATIAS, A. G. C. **Câncer de Próstata e a relação quimiopreventiva do licopeno: uma revisão sistemática**. *Tempus, actas de saúde coletiva*, 223-238, 2014.

CRIPPA, A., DALL'ÓGLIO, M. F., ANTUNES, A. A., & COLABORADORES, E. Hiperplasia benigna prostática. **Revista Brasileira de Medicina**, 5-13, 2009.

DANTAS, V. C. R. MEDEIROS, R. C. D., ROCHA, L. V. D. S. & COLABORADORES. Níveis de antígeno prostático específico (PSA) em indivíduos com diferentes hábitos alimentares. **Rev. bras. anal. clin**, v. 42, n. 2, p. 111-114, 2010.

DUFFIELD-LILLICO, A. J., DALKIN, M., TURNBULL, B., & COLABORADORES, E. **Intermediate- or High-Risk Prostate Cancer status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial.** *BJU INTERNATIONAL*, 608-612, 2003.

EPSTEIN, M. M., KASPERZYK, J. L., ANDRÉN, O., & COLABORADORES. **Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort.** *Journal Clinical Nutrition*, 586-593, 2011.

FERREIRA, U.; MATHEUS, W. E. Hiperplasia benigna da próstata. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo, v. 44, n. 5, p. 592-595, set. 2004.

GARÓFALO, A. **Nutrição Clínica, funcional e Preventiva, aplicada à Oncologia.** Rio de Janeiro: Rubio, 2012.

GARÓFOLO, A.; et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr. Campinas**, v. 17, n. 4, p. 491-505, out./ dez. 2004.

GAZIANO, J. M., GLYNN, R. J., CHRISTEN, W. G., & COLABORADORES, E. **Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial.** *American Medical Association*, 52-63, 2009.

GIOVANUCCI, E. Tomatoes, Tomato-Based Products, Lycopene, and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. **Journal of the National Cancer Institute**, 317-321, 1999.

GIOVANUCCI, E., LIU, Y., PLATZ, E. A., & COLABORADORES. **Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study.** *Journal of Cancer*, 15271-1578, 2007.

GIUGLIANI, E. R., & VICTORIA, C. G. Alimentação complementar. **Jornal de Pediatria**, 253-262, 2000.

GOODMAN, G. E., SCHAFFER, S., GILBERT, S., & COLABORADORES, E. **The Association between Lung and Prostate Cancer Risk, and Serum Micronutrients: Results and Lessons Learned from b-Carotene and Retinol Efficacy Trial.** *Cancer Epidemiology, Biomarkers e Prevention*, 518-526, 2003.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F.; REBELLO, L. E. F.S.; ARAUJO, F. C. As arranhaduras da masculinidade: uma discussão sobre o toque retal como medida de prevenção do câncer prostático. **Ciênc Saúde Colet.** 2008; 13(6):1975- 84.

GONÇALVES, I. R.; PADOVANI, C.; POPIM, R. C. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 4, p. 1337-1342, jul./ago. 2008.

GRAAC. **O câncer infantil.** Fonte: GRAAC. Disponível em <<https://www.graacc.org.br/o-cancer-infantil/tipos-e-principais-tratamentos.aspx>>, 2017.

HEINONEN, O. P., ALBANES, D., VIRTAMO, J., & COLABORADORES. **Prostate Cancer and Supplementation With a-Tocopherol and b-Carotene: Incidence and Mortality in a Controlled Trial.** Journal of the National Cancer Institute, 440-446, 1998.

HEKIMI, J. L.; LAPONTE, J.; YANG, W. "Taking a 'good' look at free radicals in the aging process". Trends in Cell Biology, 21, 569. 2011.

HISSE, C. N., SCHWARTZ, E., LIMA, L. M., & COLABORADORES, E. Caracterização de pacientes em quimioterapia e hormonioterapia de uma unidade de oncologia. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, 1185-1193, 2014.

HOFFMAN, H., RITCHER, M. I., SOARES, M., & COLABORADORES, E. **Vitaminas.** Joinvile, 2000.

HONARBAKHS, S. SCHACHTER, M. **Vitamins and cardiovascular disease.** Br J Nutr. 2009;101(8):1113-31.

Hospital do Câncer de Barretos. **Linfoma.** Fonte: Hospital do Cancer de Barretos: <https://www.hcancerbarretos.com.br/linfoma>, 2017.

INCA. **Como é o processo de carcinogênese?** Fonte: Instituto Nacional do Cancer, 1996. http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319#

INCA. Sumário Executivo: Políticas e Ações para Prevenção do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Câncer de próstata.** Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/definicao>>. Acesso em: 09 out. 2017

INCA. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**, 2016. Fonte: INCA - Instituto Nacional do Câncer: <http://www.inca.gov.br/wcm/dmdc/2016/numeros-cancer-brasil.asp>

IMF. International Myeloma Foundation. **O que é Mieloma.** 2017. Fonte: International Myeloma Foundation: http://www.mielomabrasil.org/o_que_e.php

Institute of Medicine (IOM). **Dietary Reference Intakes Research Synthesis: Workshop Summary**, 2011. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/11767.html>
Acesso em 10 de maio de 2011

KALIKS, R. **Hospital Israelita Albert Einstein. Terapia Hormonal Contra o Câncer**, 2009.

KIRSH, V. A., MAYNE, S. T., PETERS, U., & COLABORADORES. A Prospective Study of Lycopene and Tomato Product Intake and Risk of Prostate Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 92-98, 2006.

KLEIN, E. A., THOMPSON, I. M., TANGEN, C. M., & COLABORADORES. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). **American Medical Society**, 1549-1556, 2011.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Rev. Nutr.** 2003; 16(4):433-41. doi: 10.1590/S1415-52732003000400007.

KRISTAL, A. R., DARKE, A. K., MORRIS, S. J., & COLABORADORES. **Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk.** Oxford Journal, 2-8, 2014.

LAMBETH, J. D.; NEISH, A. S. "**Regulation of Nox and Duox enzymatic activity and expression**". Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 9, 119. 2014.

LEITE, F. M., FERREIRA, F. M., CRUZ, M. S., & COLABORADORES, E. Diagnósticos de Enfermagem relacionados aos efeitos adversos da radioterapia. **Revista de Enfermagem**, 940-945. 2013.

LEITZMAN, L. F., STAMPFER, M. F., COLDITZ, G. A., & COLABORADORES. **Zinc Supplement Use and Risk of Prostate Cancer.** Journal of the National Cancer Institute, 1004-1007, 2003.

LORENCETTI A., SIMONETTI, J. P. As estratégias de enfrentamento de pacientes durante o tratamento de radioterapia. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, 944-950, 2005.

MAHAN L.K, ESCOTT-STUMP,S.. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia.** 10 ed. São Paulo: Roca, 2002.

MALDONADO, G. C., ORLANDO, N. T., ARNÓBIO, A., & COLABORADORES, E. Estudo Clínico de sarcoma de Kaposi em pacientes com HIV/AIDS, de 1985-1994 e 2005-2014. **Revista HUPE**, 36-41, 2015.

MARTELLI, F., & NUNES, F. M. **Radicais Livres: em busca do equilíbrio.** Ciência e Cultura, 54-57, 2014.

MENDES, G. A., ONGARATTI, B. R., & PEREIRA-LIMA, J. F. **Epidemiologia de uma série de tumores primários do sistema nervoso central.** Arquivo Brasileiro de Neurociência, 279-283, 2014.

MIRANDA, P. S., CORTES, M. C., MARTINS, M. E., & COLABORADORES, e. Práticas para diagnóstico precoce de câncer de próstata em professores da Faculdade de Medicina - UFMG. **Revista Associação Médica Brasileira**, 274-275, 2004.

MUNIZ, R. M., & ZAGO, M. M. A experiência da radioterapia oncológica para pacientes: um remédio-veneno. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, 2008.

NAVARRO-YEPES, J.; *et al.* **Antioxidant gene therapy against neuronal cell death.** *Pharmacology & therapeutics*, 142(2), 206-230. 2014.

NOBRE, R. M. B., NISHID, F. S., SCARDOELLI, M.G.C., & COLABORADORES. Perfil clínico-epidemiológico das neoplasias ocorridas no período de 2005-2012 no Estado do Paraná. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, 1-10, 2016.

ONCOGUIA. **Quimioterapia no câncer de próstata.** 2017. Fonte: ONCOGUIA: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-para-cancer-de-prostata/1208/290/>

ONU. OMS: **câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo.** 03 de 02 de 2017. Fonte: ONUBR: <https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo/>

PADOVANI, R. M., AMAYA-FARFAN, J., COLUGNATI, F. E COLABORADORES. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Revista de Nutrição de Campinas**, 741-760, 2006.

PAIVA, E. P., MOTTA, M. C., & GRIEP, R. H. Barreiras em relação aos exames de rastreamento do câncer de próstata. **Revista Latino Americano de Enfermagem**, 1-8, 2011.

PANDOVANI, R. M., FAR-FAN, A., COLUGNATI, F. A., & COLABORADORES, E. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Revista de Nutrição de Campinas**, 741-760, 2006.

PEREIRA, R. **Importância alimentas das vitaminas**, 2017.

POLLARD, H. B., LEVINE, M. A., EIRDELMAN, O., & COLABORADORES. Pharmacological Ascorbic Acid Suppresses Syngeneic Tumor Growth and Metastases in Hormone-refractory Prostate Cancer. **In vivo**, 249-255, 2010.

PORTAL DA EDUCAÇÃO. **Carcinogênese Física, Química e Biológica**, 2012. Fonte: Portal da Educação: <https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/educacao/carcinogenese-fisica-quimica-e-biologica/23811>

PORTAL DA EDUCAÇÃO. **Tumores Malignos.** 2013. Fonte: Portal da Educação: <https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/medicina/tumores-malignos/33560>

PRASAD, A. S., MUKHTAR, H., BECK, F. W. J., & COLABORADORES. **Dietary Zinc and Prostate Cancer in the TRAMP Mouse Model.** *J Med Food*, 70-76, 2010.

QUEIROZ, D., PAIVA, A. A., PEDRAZA, P. F., & COLABORADORES, E. Deficiência de vitamina A e fatores relacionados na área urbana. **Revista Saúde Pública**, 248-256, 2013.

RAHAL, A. *et al.* **Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay.** BioMed research international, 2014.

REUTER, S., GUPTA, S. C., CHATUVERDI, M. M., & COLABORADORES. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? **Revista Free Radical Biology Medical**, 1603-1616, 2010.

REGGIO, E. **Tratamento percutâneo do adenocarcinoma de próstata por crioblação.** 91fls. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade de São Paulo, São Paulo: 2005.

RHODEN, E. L., & AVERBECK, M. A. Câncer de próstata localizado. **Revista de AMRIGS de Porto Alegre**, 92-99, 2010.

ROHENKOHL, C. C., CARNIEL, A. P., & COLPO, E. **Consumo de antioxidantes durante o tratamento quimioterápico.** Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva, 107-112, 2011.

ROVERE, R. K. **Câncer de Mama.** Fonte: Repositório UFSC. 2016.
<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/172292/1479915273.pdf?sequence=2>

SAEIDNIA, S.; ABDOLLAHI, M. "**Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases**". Toxicology and Applied Pharmacology, 273, 442. 2013.

SANTOS, E. N., VELLARDE, L. G., & FERREIRA, V. A. **Associação entre deficiência de vitamina A e variáveis socioeconômicas, nutricionais e obstétricas de gestantes.** Clínica e Saúde coletiva, 1021-1030, 2010.

SARAIVA, W. L., BOTELHO, A. L., FAUSTINO, M. A., & SOARES, N. **Escorbuto: uma deficiência nutricional.** São José dos Campos, SP, Brasil, (s/d).

SBC. **Conheça as categorias de câncer.** Fonte: Sociedade Brasileira de Cancerologia, 2017. <http://www.sbcancer.org.br/conheca-as-categorias-de-cancer/>

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia. **As doenças que ocorrem na próstata.** Disponível em: <<http://www.sbu.org.br>>. Acesso em: 10 out 2017.

Sociedade Brasileira de Urologia (**SBU**). [site na Internet], 2005. [acessado 2005 Ago 9]. Disponível em: <http://www.sbu.org.br>

SCHAWARS, S., OBERMULLER-JEVIC, U. C., HELLMINS, E., & COLABORADORES. **Lycopene Inhibits Disease Progression in Patients with Benign Prostate Hyperplasia.** J Nutr 2017;49-53.

SHAMI, N. J., & MOREIRA, E. M. Licopeno como agente antioxidante. **Revista de Nutrição**, 2004.

SIES, H.; STAHL, W. SEVENIAN, A. A. **Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress.** J Nutr 2005;135(5):969-72.

SILVA, C. T., JASIULIONIS, M. G.. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Revista Ciência e Cultura**, 38-42, 2014.

SILVA, D. J., SILVA, R. M., & FREITAS, B. J. Deficiência do zinco na criança e adolescente com doença hepática crônica. **Revista UNOPAR**, 149-153, 2014.

SILVA, W. J., & FERRARI, C. K. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria**, 441-451, 2011.

SOUSA, C. M., SILVA, H. R., VIERA-JUNIOR, G. M., & COLABORADORES, E. Fenóis totais e atividade de cinco plantas medicinais. **Revista Química Nova**, 351-355, 2007.

SPORN, M. B., LIBY, K. T.. Is Lycopene an Effective Agent for Preventing Prostate Cancer?. **Cancer Prev Res**, 384-386, 2013.

SROUGI, M. **Câncer de próstata: uma opinião médica.** Disponível em: <<http://www.uronline.unifesp.br/uronline/ed1098/caprostata.htm>>. Acesso em: 10 out. 2017.

SROUGI, M. **Próstata: isso é com você.** São Paulo: Publifolha; 2003.

SUZUKI, K. T. **Metabolomics of selenium: Se metabolites based on speciation studies.** J Sci. 2005;51:107-44.

TONON, T. C., & SCHOFFEN, J. P. Câncer de próstata: uma revisão de literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**, 403-410, 2009.

UNTURA, L. P., & REZENDE, L. F. A função cognitiva de pacientes submetidos à quimioterapia: uma revisão interativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 257-265, 2012.

VELLOSA, J. C., PARABOCZ, G. C., MANENTE, F. A., & COLABORADORES, E. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Revista de Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada**, 305-312, 2013.

VIANA, C. M. **Perfil de Selênio e Zinco em Gestantes Saudáveis.** Araraquara. 2016.

VIEIRA, D., DUFLOTH, R. M., SCHIMITT, S. C., & ZEFERINO, L. C. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia**, 42-47, 2008.

VITOLLO, R. M. **Nutrição da gestação ao envelhecimento.** Rio de Janeiro: Rubio, 2009

WOLF, A. M. *et al.* **American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer:** update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:70-98.

WU, K., ERDMAN, J. K., SCHAWARTZ, S. J., & COLABORADORES. Plasma and Dietary Carotenoids, and the Risk of Prostate Cancer: A Nested Case-Control Study. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, 260-269, 2004

YOSHIZAWA, K., WILLET, W. C., MORRIS, S. J., & COLABORADORES. **Study of Prediagnostic Selenium Level in Toenails and the Risk of Advanced Prostate Cancer.** *Journal of the National Cancer Institute* 1219-1228, 1998.

YUN, J., MULLARKY, E., LU, C., & COLABORADORES. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. **Science**, 350(6266), 1391-1396, 2015

ZAMBIER, C., & LUBI, N. C. **Benefícios da vitamina C na melhoria da pele.** Curitiba, 2016.

ZENG, H. COMBS, JR, G. F. **Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion.** *J Nutr Biochem.* 2008;19:1-7.