

O uso de compostos bioativos na modulação dos efeitos adversos do tratamento antineoplásico

The use of bioactive compounds in the modulation of adverse effects of antineoplastic treatment

Erika Klingelfus de Almeida Silva , Estela Iraci Rabito , Christiane Queiroz 

Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.

*erikaklingelfus@ufpr.br

RESUMO

Os efeitos adversos causados pelo tratamento antineoplásico afetam negativamente o estado nutricional dos pacientes oncológicos. A terapia nutricional por meio do uso de compostos bioativos pode auxiliar no controle dos efeitos adversos da terapia antineoplásica. Este estudo tem como objetivo identificar quais compostos bioativos podem atuar como adjuvantes no tratamento antineoplásico. Trata-se de uma revisão integrativa elaborada em seis etapas e redigida segundo PRISMA. Foram incluídos 16 ensaios clínicos randomizados encontrados no período de 2003 a 2020. Os sintomas encontrados foram mucosite (1 estudo, intervenção com uso de calêndula), enquanto náusea e vômito (15 estudos com intervenção com gengibre). Nove estudos tiveram desfechos positivos quanto ao alívio dos sintomas, enquanto em sete não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. A eficácia das intervenções foi atribuída aos compostos bioativos presentes na calêndula e no gengibre, sobretudo o gingerol e shogaol. Há algumas limitações que restringiram as observações acerca dos resultados obtidos, como: a falta de padronização de teor de compostos bioativos, número limitado de estudos e baixa qualidade metodológica de alguns ensaios clínicos. Devido a variabilidade de resultados encontrados nos estudos e a baixa qualidade das evidências, a eficácia do uso de compostos bioativos na modulação dos sintomas adversos causados pela terapia antineoplásica ainda é incerta. No entanto, os resultados com uso de gengibre parecem promissores, sendo necessário mais estudos.

Palavras-chave: Compostos bioativos. Efeitos adversos. Tratamento antineoplásico.

ABSTRACT

Adverse effects caused by antineoplastic treatment can negatively affect the nutritional status of cancer patients. Nutritional therapy through the use of bioactive compounds may help to control the adverse effects of anticancer therapy. This study aims to identify which bioactive compounds can act as adjuvants in anticancer treatment. It is an integrative review elaborated in six stages, and it is written in accordance with PRISMA. Sixteen randomized clinical trials, obtained from the period 2003 to 2020, were included. The symptoms observed were mucositis (1 study, intervention with the use of calendula) and nausea and vomiting (15 studies with intervention with ginger). Nine studies had positive outcomes in terms of symptom relief, while in seven no statistically significant differences were found. The effectiveness of the interventions was attributed to the bioactive compounds present in marigold and ginger, especially gingerol and shogaol. There are some limitations that restricted the observations about the results obtained, such as: the lack of standardization of the content of bioactive compounds, limited number of studies and low methodological quality of some clinical trials. Due to the variability of results obtained in the studies, and low quality of evidences, the effectiveness of the use of bioactive compounds in modulating adverse symptoms caused by antineoplastic therapy is still uncertain. However, the results with the utilization of ginger seem promising, and further studies are required.

Keywords: Adverse effects. Antineoplastic treatment. Bioactive compound.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a estimativa de incidência de câncer para os anos de 2020 a 2022 é de 625 mil novos casos, corresponde a segunda causa de óbitos no país, sendo considerado uma questão de saúde pública. Existem três modalidades principais de tratamento para esta doença, sendo a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na maior parte dos casos há utilização conjunta dessas modalidades (Instituto Nacional de Câncer, 2020).

A presença de desnutrição em pacientes oncológicos, devido ao aumento da demanda metabólica e/ou em decorrência do tratamento, é uma causa significativa de morbimortalidade, relacionada com a gravidade da doença e aos efeitos adversos do tratamento. Como, por exemplo, os agentes quimioterápicos que são capazes de comprometer o estado nutricional do paciente, pois têm potencial de causar sintomas como náusea, vômito, mucosite, diarreia, entre outros que afetam a ingestão energético-proteica e também piora na qualidade de vida (Instituto Nacional de Câncer, 2015; Rodrigues et al., 2019; Veloso, Caldas & Soares, 2019).

A terapia nutricional tem função importante pois consegue melhorar a qualidade de vida, o tempo de sobrevida e gerar respostas clínicas mais satisfatórias ao tratamento. Considerando os objetivos de prevenir e tratar a desnutrição, modular a resposta orgânica e conter os efeitos adversos (Veloso, Caldas & Soares, 2019).

Dentre as estratégias dietéticas, encontram-se os compostos bioativos, que são originados do metabolismo secundário das plantas e podem trazer benefícios à saúde quando em concentração suficiente. Muitos compostos bioativos têm como características os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos e anticâncer, portanto é possível aplicá-los em uma intervenção nutricional alternativa (Horst, Cruz & Lajolo, 2016). Esses compostos atuarão como adjuvantes ao tratamento principal, ou seja, sua adição é por meio da alimentação sem que seja necessário a anulação de alguma terapia padrão (radioterapia, quimioterapia). Entre as vantagens está a ampla gama de compostos bioativos conhecidos, a presença destes em diversos alimentos e baixa ou nula toxicidade atuando beneficemente no organismo do paciente (Correia et al., 2020).

Diante disso, este estudo busca esclarecer a utilização dos compostos bioativos em pacientes oncológicos que estão em uso de tratamento e apresentam efeitos colaterais que comprometem sua qualidade de vida, compreendendo as divergências que existem na literatura científica para um melhor parecer técnico sobre a eficácia e recomendação de fitoquímicos.

Portanto este estudo busca compreender quais compostos bioativos podem ser utilizados como adjuvantes no tratamento dos efeitos adversos causados pelas drogas antineoplásicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa utilizando o método descrito por Mendes, Silvera e Galvão (2008). Na qual a pergunta norteadora foi: Quais compostos bioativos podem ser utilizados como adjuvantes no tratamento dos efeitos adversos causados pelas drogas antineoplásicas? Os critérios de inclusão estabelecidos foram ensaios clínicos randomizados, sem data de publicação definida e em todos os idiomas encontrados. Foram excluídos estudos experimentais e observacionais ou que o objetivo do estudo tenha sido a prevenção do câncer, além de estudos cujo a intervenção seja para o manejo de sintomas sem relação com a nutrição. O número de artigos encontrados e as bases de dados utilizadas juntamente com os descritores e palavras-chave constam no Quadro 1. A escolha dos descritores compostos bioativos, fitonutrientes, fitoquímicos, fitoquímicos dietéticos, e outras variações deste termo para pesquisa da intervenção também incluiu compostos bioativos gengibre e calêndula uma vez que os mesmos já constavam na pré-revisão necessária para a construção da pergunta norteadora.

Foi utilizado o acrônimo PICO (Ministério da Saúde, 2012) adaptado do modelo de revisão sistemática aplicado de acordo com a pesquisa:

P (população): pacientes oncológicos.

I (intervenção): uso de compostos bioativos.

C (controle): placebo, outras dietas sem adição do composto bioativo.

O (desfecho): alívio dos efeitos colaterais relacionados à alimentação e nutrição causados pelo tratamento antineoplásico.

Quadro 1

Base de dados e descritores

Base de dados	Descritores/ palavras-chave	Número de artigos
BVS	("Bioactive compound" OR "Plant Bioactive Compounds" OR "Phytonutrient" OR "Phytochemical" OR "Dietary Phytochemicals" OR "Ginger" OR "Calendula Officinallis") AND ("Antineoplastic Agents" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Antineoplastics" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Anticancer Agents") AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse effects" OR "Side effects")	0
PubMed		238
CINAHL		56
FSTA		17
Web of Science		12
Scopus		446
Inclusão manual		3

Fonte: Os autores (2021).

Foi utilizado o gerenciador de referências EndNote® Web para exportar o material, bem como para a exclusão dos artigos duplicados.

A avaliação do risco de viés ocorreu de acordo com orientações do manual Cochrane (Higgins et al., 2019) e por meio do Software REVMAN (The Cochrane Collaboration, 2020). Os dados extraídos foram classificados de acordo com a sua importância relativa para manejo dos sintomas (Schünemann, 2013).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em 772 artigos, o diagrama com o processo de triagem, seleção e elegibilidade dos artigos está representado na Figura 1, elaborado pelo método PRISMA (Moher, 2009).

Foram selecionados 16 estudos, todos prospectivos e randomizados, e 13 duplo-cegos no período entre 2003 a 2020. Quanto aos sintomas avaliados, 15 analisaram náusea e vômito, sendo os sintomas mais prevalentes e um avaliou mucosite.

O tratamento quimioterápico foi unanimidade entre os participantes dos estudos, este foi utilizado exclusivamente como tratamento principal em 15 artigos e em 1 esteve combinado com a radioterapia. Foram diagnosticados diversos tipos de câncer, 7 dos estudos incluíram participantes com diferentes tipos de câncer sendo 1 especificado em tumor sólido sem distinção da localidade, 4 estudos com participantes com câncer de mama, 2 estudos com câncer ginecológico, 1 estudo com câncer de pulmão, 1 estudo com câncer ósseo e 1 estudo com câncer de cabeça e pescoço. Os ensaios clínicos contaram com participantes de diferentes faixas etárias variando entre 15,83 à 58,8 anos de idade. O número de participantes dos estudos variou de 32 à 744. Quanto às características das intervenções, é observável que tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo a via de administração foi oral em todos os estudos e o período da intervenção variou de 3 dias e 56 dias.

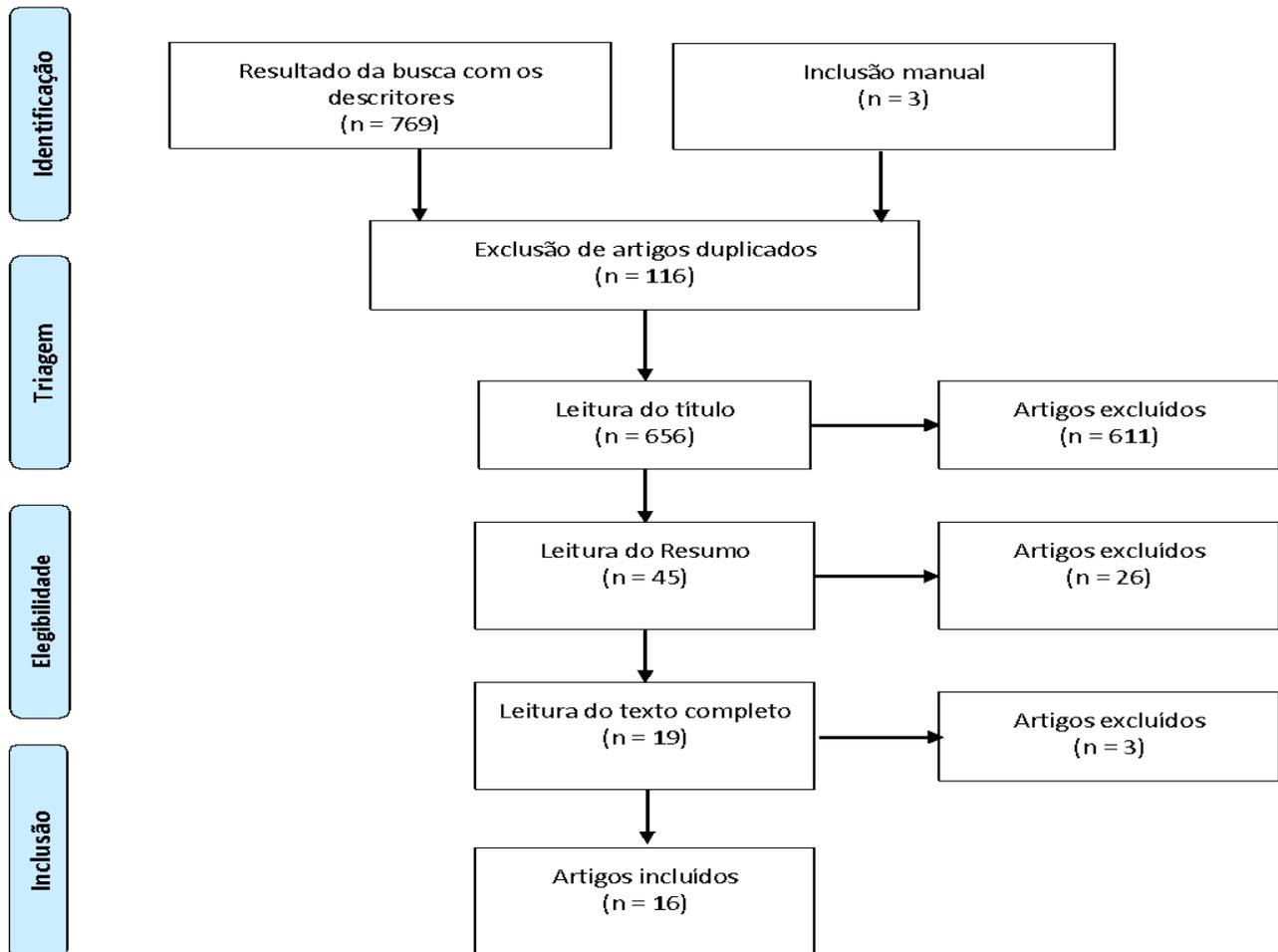


Figura 1. Diagrama de seleção de artigos.

Fonte: Prisma (2009), adaptado pelos autores.

A intervenção com cápsulas de gengibre esteve presente em 15 estudos, nos quais a dosagem variou de 10 mg a 2 g e frequência utilizada na maioria dos estudos (n=9) foi de 2 vezes ao dia. Um estudo fez uso de enxaguante bucal com formulação a base de calêndula na dosagem de 5 ml com frequência a cada 12 horas. A formulação do grupo placebo sempre foi composta por ingredientes inativos em combinação com o regime antiemético padrão medicamentoso com dosagem diversificada. Em todos os estudos as cápsulas do grupo placebo foram idênticas às cápsulas da intervenção, sendo modificado apenas o conteúdo. Os desfechos primários dos estudos são referentes ao alívio do sintoma e a ferramenta de avaliação utilizada para analisar os desfechos variaram. Em doze estudos foram utilizadas ferramentas de avaliação já validadas por alguma associação, enquanto quatro estudos optaram por registrar os desfechos por meio de diário do paciente ou através do monitoramento da equipe de enfermagem.

Nove estudos apresentaram diferença estatística significativa favorável ao grupo intervenção, indicando melhora no sintoma avaliado, enquanto em sete estudos intervenção não demonstrou eficácia relevante. Os desfechos secundários dos estudos trazem a prevalência ou não de efeitos colaterais, tanto no grupo intervenção quanto ao grupo placebo, dos quais seis artigos relatam efeitos adversos no grupo intervenção, entre eles a diarreia, constipação e azia foram alguns dos sintomas que mais prevaleceram nos estudos. No grupo comparador cinco estudos relataram efeitos adversos nos participantes que estavam recebendo placebo, tais como diarreia, constipação, azia, entre outros.

Mais informações sobre os estudos estão especificadas na Tabela 1.

Tabela 1.
Informações dos estudos.

Autor/Ano	N. intervenção	Formulação intervenção	Dose	N placebo	Formulação placebo	Dose	Período	Frequência	Alívio do sintoma	Efeitos colaterais da intervenção	Efeitos Colaterais do comprador
Uthaipaisanwong; Oranratanaphan; Musigavong (2020)	23	Cápsulas de 500 mg de gengibre em pó	2 g	24	Cápsulas de 500 mg de amido de milho	2 g	5 dias	4 vezes por dia	Redução significativa da náusea (P = 0,03)	Diarreia (n=13), azia (n=4), constipação (n=7)	Diarreia (n=17), azia (n=6), constipação (n=2)
Li et al. (2018)	73	Cápsulas de 250 mg de gengibre em pó	0,5 e 1,0 g	73	Cápsulas de 250 mg de amido de milho	0,5 e 1,0 g	5 dias	2 vezes por dia	Não houve diferenças significativas.	Não relatado.	Não relatado.
Bossi et al. (2017)	121	Cápsulas de 40 mg de extrato de gengibre	1 g	123	Cápsulas de 110 mg gel de gelatina mole contendo óleo vegetal	440 mg	46 a 56 dias	2 vezes por dia	Não houve diferenças significativas.	Não relatado.	Não relatado.
Marx et al. (2017)	24	Cápsulas de 300 mg de extrato de gengibre	1,2 g	27	Cápsulas de enchimento inerte	1,2 g	7 dias	4 vezes por dia	Não houve diferenças significativas.	Constipação (n=2), refluxo (n=4)	Não relatado.
Konmun et al. (2017)	42	Cápsulas de extrato de gengibre com 5 mg de 6-gingerol	10 mg	46	Cápsulas com diluentes/aglutinante e espessamento tixotrópico	10 mg	12 semanas	2 vezes por dia	Redução de náusea e vômito (P <0,001)	Não relatado.	Não relatado.
Thamlikitkul et al. (2017)	19	Cápsulas de 500 mg de gengibre	1 g	15	Ingredientes inativos da cápsula de gengibre	Não informado.	5 dias	2 vezes por dia	Não houve diferenças significativas.	Não relatado.	Não relatado.
Ansari et al. (2016)	57	Cápsulas de 250 mg de pó de gengibre	1g	62	Cápsulas de 250 mg de amido	1g	3 dias	2 vezes por dia	Redução da gravidade dos vômitos (P<0,05)	Não relatado.	Não relatado.
Arslan, Ozdemir (2015)	30	Cápsulas de 500 mg de gengibre em pó	500 mg	30	Nenhuma intervenção.	Não informado	3 dias	2 vezes por dia	Redução da gravidade da náusea e episódios de vômito (P <0,05)	Não relatado.	Não relatado.
Babaee et al. (2013)	20	20 g de extrato de calêndula para 1000 ml (2%)	5 ml	20	Carboximetilcelulose, glicerina, metilparabeno, profilparabeno, etanol 95% e água destilada	5 ml	6 semanas	2 vezes por dia	Redução da mucosite na semana 2 (P = 0,019), 3 (P <0,0001) e 6 (P = 0,031)	Não relatado.	Não relatado.
Pnahi et al. (2012)	37	Cápsulas de 500 mg de raiz de gengibre em pó	1,5 g	41	Regime antiemético padrão (granisetrom e dexametasona)	Não informado.	4 dias	3 vezes por dia	Redução da náusea 6 a 24 horas (P=0,04)	Azia, dor de cabeça e vertigem.	Não relatado.

O uso de compostos bioativos na modulação dos efeitos adversos do tratamento antineoplásico

Ryan et al. (2012)	427	Cápsulas de 250 mg de extrato de raiz de gengibre	0.5g, 1.0 g, 1.5 g	149	Cápsulas de azeite de oliva extravirgem com excipientes	0.5g, 1.0 g, 1.5 g	6 dias	2 vezes por dia	Redução da náusea (P<0,02)	Sintomas gastrointestinais, azia, nódos negros, rubor e erupção na pele (n=9)	Não especificado (n=15)
Pillai et al. (2010)	31	Cápsulas de 167 mg ou 400 mg	1g e 2g	0	Cápsulas de 167 mg ou 400 mg de amido em pó	1g e 2g	3 dias	3 vezes por dia	Redução de náusea (P= 0,003) e vômito moderado a grave (P= 0,002)	Não relatado.	Não relatado.
Zick et al. (2009)	105	Cápsulas de 250 mg de extrato seco de raiz de gengibre padronizado para 15 mg (5%) de gingeróis totais	1g e 2g	57	Cápsulas de lactose em pó em cápsulas de gelatina animal vermelhas	250 mg	3 dias	2 vezes por dia	Não houve diferenças significativas.	Anormalidades laboratoriais (n=9), fadiga (n=1), diversos (n=4)	Anormalidades laboratoriais (n=8), fadiga (n=5), diversos (n=8)
Levine et al. (2008)	19	Cápsulas de 250 mg de pó de gengibre, 17 g de whey protein	500 mg	9	Nenhuma intervenção.	Não informado.	3 dias	2 vezes por dia	Redução de náusea no grupo alta proteína (P<0,01)	Não relatado.	Não relatado.
Manusirivithaya et al. (2004)	22	Cápsulas de 250 mg de extrato de raiz de gengibre	1g	21	Cápsulas de 250 mg de amido de milho	1 g	5 dias	4 vezes por dia	Não houve diferenças significativas.	Diarreia (n=6), constipação (n=3), inquietação (n=2), cefaleia (n=1), tontura (n=6), azia (n=3), palpitação (n=1), outros (n=8)	Diarreia (n=2), constipação (n=6), inquietação (n=8), cefaleia (n=3), tontura (n=5), azia (n=3), palpitação (n=1), outros (n=14)
Sontakke, Thawani e Nai., (2003)	50	Cápsulas de 500 mg de gengibre em pó	2g	50	Lactulose e metoclopramida ou ondansetron	30 mg de metoclopramida e 8 mg de ondansetron	21 dias	2 vezes por dia	Sem diferença significativa para gengibre.	Não relatado.	Úlcera oral (n=3) diarreia (n=2)

Fonte: Os autores (2021).

Notas. Compilado dos principais dados coletados dos estudos.

A análise do risco de viés está representada na Figura 2, em que é possível observar a porcentagem de risco em cada um dos critérios de análise. Este gráfico apresenta um panorama geral dos estudos de acordo com os critérios. Observa-se elevada prevalência de alto risco de viés, principalmente nos pontos cegamento na avaliação de desfecho, dados incompletos de desfechos e outros vieses, o que pode representar baixa confiabilidade nos resultados destes estudos, pois a qualidade metodológica de um estudo está associada a menor risco de vieses que confere maior confiabilidade dos resultados.

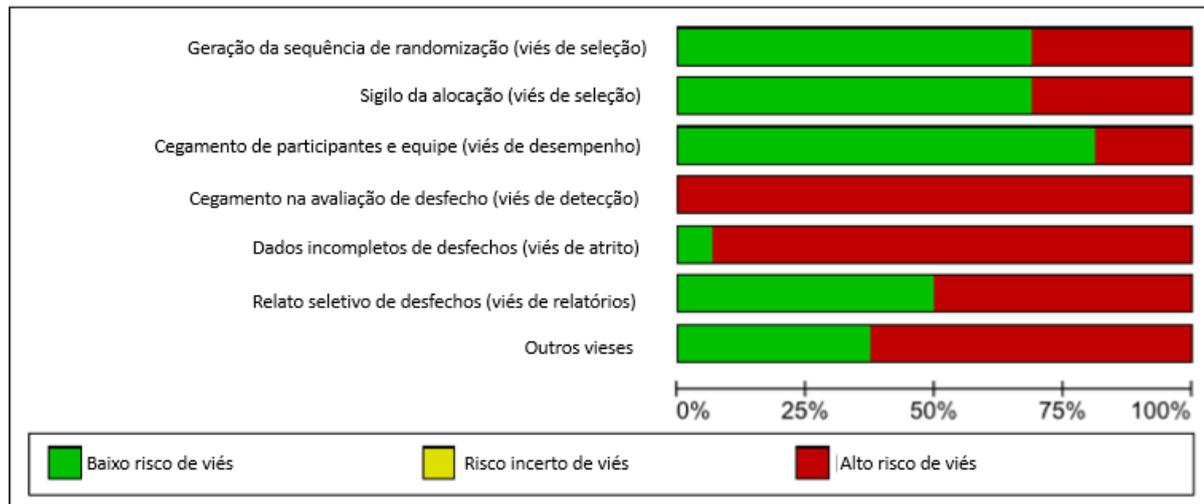


Figura 2. Gráfico da análise de viés dos estudos realizados no Software Review Manager, 2020. Fonte: Review Manager (2020), adaptado pelos autores.

Os estudos analisados relataram resultados diversificados quanto a eficácia da utilização de compostos bioativos, como o gingerol, shogaol, zinzerone, entre outros, na modulação de efeitos adversos causados pelos tratamentos antineoplásicos.

Dentre os estudos que analisaram a eficácia do gengibre para o alívio dos sintomas como náusea e vômito, a intervenção foi favorável em oito estudos e em sete não houve diferença entre grupos intervenção e controle.

Náusea e vômito são efeitos colaterais de maior ocorrência durante o tratamento que impactam no bem-estar do paciente, variando de acordo com o protocolo quimioterápico. São causados devido a medicação quimioterápica causar citotoxicidade sistêmica, principalmente nas mucosas do sistema gastrointestinal, aumentando a concentração de serotonina que através de processos neurais centrais e periféricos que ativa a zona de gatilho quimiorreceptora no cérebro através dos receptores 5-HT3 e NK-1 desencadeando náuseas e vômitos (Saxena et al., 2016).

Dentre os estudos que obtiveram efeito positivo na melhora da náusea e do vômito foram as intervenções de Konnum et al. (2017) utilizando extrato com 5 mg de 6-gingerol, Pillai et al. (2010) e Arslan e Ozdemir (2015) utilizando cápsulas de gengibre em pó. Quatro estudos conseguiram amenizar o sintoma de náusea, são eles Ryan et al. (2012) fazendo uso de extrato de gengibre contendo 8,5 mg de gingerol, zinzerone e shogaol, e Uthaipaisanwong, Oranratanaphan & Musigavong (2020), Levine et al. (2008) e Panahi et al. (2012) com cápsulas com gengibre em pó. Ansari et al. (2016) obteve atenuação na gravidade dos vômitos através da intervenção com cápsulas de 250 mg de gengibre em pó.

Os estudos de Ryan et al. (2012) e Konnum et al. (2017) que utilizaram extrato de gengibre com padronização de gingerol em doses mais baixas obtiveram resultados melhores para o controle da náusea ou do vômito quando comparado aos estudos de Manusirivithaya et al. (2004), Bossi et al. (2009), Zick et al. (2009) e Marx et al. (2017) que também utilizaram extrato de gengibre, porém com doses de gingerol mais elevadas.

Há a hipótese levantada por Ryan et al. (2012) de que doses maiores podem saturar os receptores e, portanto, serem ineficazes. Também foi atribuído ao gengibre que sua eficácia se dá por suas atividades antiinflamatórias e antiespasmódicas e indicam que o tratamento prévio auxilia na preparação intestinal dos receptores 5HT3 na resposta antináusea.

O gingerol é o principal composto bioativo presente no gengibre (*Zingiber officinale*), na qual o efeito antiemético é atribuído pelos seus mecanismos de ação. É importante apontar que o gengibre contém diversos fitoquímicos em sua composição, além do gingerol. Esses compostos apresentam estruturas químicas variadas, como, por exemplo, os sesquiterpenos, monoterpênicos e da classe dos pungentes não voláteis (Haniadka et al., 2012). Embora, ainda não seja exato o mecanismo de ação do gingerol no combate à náusea e êmese, há a investigação que estes compostos, sobretudo o gingerol e shogaol, agem com função antagonista ao 5-hidroxitriptamina (5-HT3) e a neurocinina-1 (NK1), através do canal iônico do receptor de 5-HT3 levando a efeitos antieméticos devido a interrupção da estimulação do centro do vômito no cérebro (Haniadka et al., 2012; Saxena et al., 2016). Medicamentos contra a êmese também atuam como antagonistas de 5-HT3 e NK-1, portanto o uso de gengibre associado a estes medicamentos pode trazer benefícios ao paciente (Saxena et al., 2016).

Um dos fármacos utilizados como antieméticos é o aprepitante, que Zick et al. (2009) associou a uma possível interação com o gengibre levantando a hipótese de que o gengibre pode interferir na absorção do medicamento e reduzir os efeitos antináusea. Arslan e Ozdemir (2015) citaram que o gengibre tem efeito semelhante aos fármacos utilizados no protocolo antiemético, e há a hipótese de Ryan et al. (2012) de saturação dos receptores 5HT3, que pode ocorrer por inibição competitiva entre o fármaco e os metabólitos secundários do gengibre pelo sítio do receptor. Ou seja, há a suposição de que os compostos bioativos tenham a função antiemética semelhante à dos medicamentos, entretanto o fármaco e o metabólito disputariam o mesmo sítio do receptor podendo causar inibição competitiva ou ainda a saturação deste receptor. São necessários estudos que confirmem essa hipótese, bem como a afinidade do receptor pelo fármaco ou composto bioativo.

Notou-se que os estudos mais recentes apresentaram resultados positivos em maior número quando comparado aos estudos que não obtiveram diferença estatística, isso pode interferir porque os protocolos de pesquisa mais atuais já estão mais adequados.

Observou-se grande número de vieses nos estudos selecionados. Circunstância que pode impactar na confiabilidade dos resultados, bem como na qualidade da evidência (Boutron *et al.*, 2020).

Para Babae et al. (2013) que observou o alívio da gravidade da mucosite em pacientes que faziam tratamento radioterápico, a solução de calêndula foi capaz de reduzir a gravidade das lesões na mucosa, porém não foi capaz de preveni-la completamente. Este autor associou seus resultados às propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e antioxidantes da planta *Calendula officinalis*.

Calêndula é uma planta considerada como fonte de fitoquímicos, em função da presença de terpenóides, flavonoides, ácidos fenólicos, carotenoides, etc. Estuda-se a utilização de extrato de *Calendula officinalis* no tratamento dos efeitos adversos causados pelo tratamento quimiorradioterápico em pacientes com câncer, porém o mecanismo de ação ainda não foi esclarecido (Cruceriu, Balacescu & Rakosy, 2018). Estudos apontam que a presença de compostos bioativos como calendulina, calendina, ácido calêndico, luteína, glicosídeos, triterpenos, saponinas e flavonoides (Heitor, 2013), é responsável pelas propriedades químicas com efeitos antimicrobianos, antiinflamatórios, bactericida, antitumoral, diurético, analgésico, antiséptica cicatrizante de feridas (Heitor, 2013; Cruceiru, Balacescu & Rakosy, 2018).

Estudos revelaram capacidade citotóxica em extratos de calêndula contra linhagens cancerígenas, destacando o extrato com acetato de etila na capacidade cicatricial, evidenciando um possível benefício nas lesões causadas pela mucosite (Cruceriu, Balacescu & Rakosy, 2018).

A mucosite é a inflamação da mucosa oral devido a radiação incidente no tratamento radioterápico sendo que a radiação causa danos celulares diversos. Estudos avaliaram que flavonóides e polifenóis exercem função radioprotetora às células normais, além dos efeitos radiosensibilizadores que diversos fitoquímicos podem exercer atuando como adjuvantes à

radioterapia e aumentando sua eficácia. Portanto, a calêndula tem potencial para ser utilizada no manejo do câncer, especialmente nos efeitos secundários induzidos pela radioterapia (Nambiar, Rajamani & Singh, 2011; Cruceriu, Balacescu & Rakosy, 2018).

Há alguns pontos que limitaram as observações e conclusões sobre o uso de compostos bioativos na aplicabilidade clínica, como a falta de padronização do teor de compostos bioativos presentes no alimento, principalmente nos estudos que utilizavam cápsulas de gengibre em pó, portanto não foi possível afirmar qual a dosagem de gingerol ou shogaol é necessário para surtir efeito. Quanto a calêndula o número limitado de estudos encontrados também é uma dificuldade para avaliação da sua eficácia no tratamento da mucosite, são necessários mais ensaios clínicos para obter um desfecho. A inclusão dos unitermos calêndula e gengibre juntamente com os unitermos de definição de compostos bioativos podem ter favorecido o encontro de um maior número de estudos com estes compostos para esta revisão. No entanto, esta tendência foi minimizada pela utilização de 5 unitermos que descrevem compostos bioativos de forma genérica na busca. Outra dificuldade tem relação ao protocolo quimioterápico e a interação entre medicamento e composto bioativo, por vezes não possibilitando uma observação clara dos efeitos.

Para estudos futuros sugerem-se que especifiquem o teor de compostos bioativos, horários de administração, e com menos erros sistemáticos para que haja um consenso quanto à eficácia e recomendação do uso na prática clínica.

CONCLUSÃO

O estudo revelou que compostos bioativos presentes no gengibre e na calêndula se mostram promissores como adjuvantes aos tratamentos antineoplásicos na modulação de efeitos adversos.

Devido a variabilidade de resultados encontrados nos estudos não foi possível dar um parecer resolutivo sobre o uso de gengibre e seus compostos como recurso para a modulação dos sintomas de náusea e vômito causados pela terapia antineoplásica. Quanto ao uso de calêndula também não é possível afirmar que seu uso é relevante devido ao número limitado de ensaios clínicos encontrados.

São necessários estudos futuros para esclarecer o papel com compostos bioativos como adjuvantes no tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

- Ansari, M., Porouhan, P., Mohammadianpanah, M., Omidvari, S., Mosalaei, A., Ahmadloo, N., . . . Hamedi, S. H. (2016). Efficacy of Ginger in Control of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Breast Cancer Patients Receiving Doxorubicin-Based Chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(8), pp. 3877-3880.
- Arslan, M., & Ozdemir, L. (2015). Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 19(5), E92-97. <https://doi.org/10.1188/15.cjon.e92-e97>
- Babae, N. *et al.* (2013). Antioxidant Capacity of Calendula Officinalis Flowers Extract and Prevention of Radiation Induced Oropharyngeal Mucositis in Patients with Head and Neck Cancers: A Randomized Controlled Clinical Study. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(1), p. 18.
- Boutron, I. *et al.* (2021). Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* versão 6.2. Cochrane.

- Bossi, P., Cortinovis, D., Fatigoni, S., Cossu Rocca, M., Fabi, A., Seminara, P., Roila, F. (2017). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose cisplatin. *Annals of Oncology*, 28(10), pp. 2547-2551. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx315>
- Brasil. (2012). Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados – Brasília: *Editora do Ministério da Saúde*. 92 p.: il. – (Série A: Normas e Manuais Técnicos)
- Correia, M. L. S. *et al.* (2020). Ômega-3 como composto bioativo adjuvante à terapia nutricional da caquexia oncológica. *Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás*, 3(1), pp. 145-150.
- Cruceriu, D., Balacescu, O., & Rakosy, E. (2018). Calendula officinalis: Potential Roles in Cancer Treatment and Palliative Care. *Integrative Cancer Therapies*, 17(4), pp. 1068-1078. <https://doi.org/10.1177/1534735418803766>
- Haniadka, R., Rajeev, A. G., Palatty, P. L., Arora, R., & Baliga, M. S. (2012). Zingiber officinale (ginger) as an anti-emetic in cancer chemotherapy: a review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(5), pp. 440-444. <https://doi.org/10.1089/acm.2010.0737>
- Heitor, L. C. *et al.* (2016). Crescimento e produção de capítulos florais de calêndula em resposta à inoculação micorrízica e fósforo. *Horticultura Brasileira*, 34(1), pp. 026-030.
- Higgins, J. P. T. *et al.* (2021). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. versão 6.2. Cochrane.
- Horst, M. A., Cruz, A. C., Lajolo, F. M. (2016). *Biodisponibilidade de nutrientes. Biodisponibilidade de compostos bioativos de alimentos*. 5 ed. São Paulo (Barueri) Editora Manole.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). (2020). *ABC do câncer. Abordagens Básicas para o Controle do Câncer*. Rio de Janeiro.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2015). *Consenso nacional de nutrição oncológica*. 2. Ed, v. 2. Rio de Janeiro.
- Konmun, J., Danwilai, K., Ngamphaiboon, N., Sripanidkulchai, B., Sookprasert, A., & Subongkot, S. (2017). A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Medical Oncology*, 34(4), pp. 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0931-4>
- Levine, M. E., Gillis, M. G., Koch, S. Y., Voss, A. C., Stern, R. M., & Koch, K. L. (2008). Protein and ginger for the treatment of chemotherapy-induced delayed nausea. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 14(5), pp. 545-551. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.0817>
- Li, X., Qin, Y., Liu, W., Zhou, X. Y., Li, Y. N., & Wang, L. Y. (2018). Efficacy of Ginger in Ameliorating Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Lung Cancer Receiving Cisplatin-Based Regimens: A Randomized Controlled

Trial. *Integrative Cancer Therapies*, 17(3), pp. 747-754. <https://doi.org/10.1177/1534735417753541>

- Manusirivithaia, S. *et al.* (2004). Antiemetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *International Journal of Gynecological Cancer*, 14(6), pp.1063-1069.
- Marx, W., McCarthy, A. L., Ried, K., McKavanagh, D., Vitetta, L., Sali, A., . . . Isenring, E. (2017). The Effect of a Standardized Ginger Extract on Chemotherapy-Induced Nausea-Related Quality of Life in Patients Undergoing Moderately or Highly Emetogenic Chemotherapy: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Nutrients*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/nu9080867>
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enfermagem*, 47(4), pp. 758-64.
- Moher D. *et al.* The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. The PRISMA Statement.
- Nambiar, D., Rajamani, P., & Singh, R. P. (2011). Effects of phytochemicals on ionization radiation-mediated carcinogenesis and cancer therapy. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 728(3), pp. 139-157. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.07.005>
- Panahi, Y., Saadat, A., Sahebkar, A., Hashemian, F., Taghikhani, M., & Abolhasani, E. (2012). Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot, randomized, open-label clinical trial. *Integrative Cancer Therapies.*, 11(3), pp. 204-211. <https://doi.org/10.1177/1534735411433201>
- Pillai, A. K., Sharma, K. K., Gupta, Y. K., & Bakhshi, S. (2011). Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatric Blood & Cancer*, 56(2), pp. 234-238. <https://doi.org/10.1002/pbc.22778>
- Rodrigues, B. C. *et al.* (2019). Avaliação do Risco Nutricional em Pacientes Onco-Hematológicos Hospitalizados. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 65(1), p. e-01266.
- Ryan, J. L., Heckler, C. E., Roscoe, J. A., Dakhil, S. R., Kirshner, J., Flynn, P. J., Morrow, G. R. (2012). Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Supportive Care in Cancer*, 20(7), pp. 1479-1489. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1236-3>
- Saxena, R., Rida, P. C., Kucuk, O., & Aneja, R. (2016). Ginger augmented chemotherapy: A novel multitarget nontoxic approach for cancer management. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(6), pp. 1364-1373. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500955>
- Schünemann. H. *et al.* (2013). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group.
- Sontakke, S., Thawani, V., & Naik, M. S. (2003). Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: A randomized, cross-over, double blind study. *Indian Journal of Pharmacology*, 35(1), pp. 32-36.

- Thamlikitkul, L., Srimuninnimit, V., Akewanlop, C., Ithimakin, S., Techawathanawanna, S., Korphaisarn, K., . . . Soparattanapaisarn, N. (2017). Efficacy of ginger for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adriamycin-cyclophosphamide regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Support Care Cancer*, 25(2), pp. 459-464. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3423-8>
- The Cochrane Collaboration (2020). RevMan 5 Download and Installation.
- Uthaipaisanwong, A., Oranratanaphan, S., & Musigavong, N. (2020). Effects of ginger adjunct to the standard prophylaxis on reducing carboplatin and paclitaxel-induced nausea vomiting: a randomized controlled study. *Support Care Cancer*, 28(8), pp. 3831-3838. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05201-5>
- Veloso, H. H. P., Caldas, J. M. P., Soares, M. S. M. (2019). *Tratamento multidisciplinar em pacientes oncológicos*. João Pessoa. Mídia Gráfica e Editora.
- Zick, S. M., Ruffin, M. T., Lee, J., Normolle, D. P., Siden, R., Alrawi, S., . . . Brenner, D. E. (2009). Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Supportive Care in Cancer*, 17(5), pp. 563-572. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0528-8>