

RELAÇÃO ENTRE VITAMINA E PLASMÁTICA E OS GRUPOS DE RISCO DE CÂNCER DE PRÓSTATA COM INDICAÇÃO DE RADIOTERAPIA RADICAL.

Mariana Pereira Pinto¹, Eduarda Ribeiro Sanches¹, Geovana Marques Guimarães¹, Thalita Campos Nunes¹, Reynaldo Real Martins Júnior³, Carlos Antonio da Silva Franca^{2,3}.

1 – Discentes Faculdade de Medicina IDOMED – Angra dos Reis/RJ

2 – Médico radio-oncologista Clínica de radioterapia Ingá – Niterói/RJ

3 – Docentes Faculdade de Medicina IDOMED – Angra dos Reis/RJ

e-mail: marianapereira.mari06@gmail.com

RESUMO

O câncer de próstata, nas estatísticas de 2020, foi descrito em segundo lugar como tipo de câncer mais frequente e em quinto lugar como causa de morte dentre os outros cânceres em homens (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, a doença vem obtendo crescimento gradual, com alta taxa de mortalidade. Sendo assim, se faz relevante a pesquisa por fatores de influência tanto para o surgimento, quanto pelo agravamento da malignidade. É possível encontrar ensaios relacionando a concentração e a suplementação de vitamina E com o risco de desenvolvimento de câncer de próstata, bem como dos efeitos para quem já possui a doença em curso. No entanto, boa parte demonstra resultado inconclusivo e existe carência, na literatura, desta análise dentro dos grupos de risco com indicação de radioterapia radical. Em suma, esta pesquisa busca contribuir com a comunidade com novos dados e propor, de maneira geral, maior atenção clínica sobre estes índices plasmáticos, sendo proposto avaliar os níveis plasmáticos de vitamina E em pacientes com câncer de próstata e se existe relação com o Grupo de Risco da doença. Estudo retrospectivo, descritivo e longitudinal, por meio de revisão de prontuários de participantes com diagnóstico de neoplasia maligna de próstata. A dosagem de vitamina E ocorreu antes do início do tratamento radioterápico. A classificação de risco utilizada seria dos critérios de risco da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, sendo os pacientes classificados em grupos de risco A (baixíssimo e baixo risco), Grupo B (intermediário favorável e desfavorável) e Grupo C (alto e altíssimo risco), para comparação das médias de vitamina E. Foram avaliados 65 pacientes, destes 46 (70,8%) eram pardos/negros e 19 (29,2%) eram brancos. A idade média foi de 66,9 anos. A média dos níveis séricos de Vitamina E foi de 1,38 mg/dL. A média dos níveis séricos de Vitamina E no Grupo A foi de 2,09 mg/dL, no Grupo B foi de 1,31 mg/dL e no Grupo C foi de 0,8 mg/dL, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). nossos achados indicam a doença mais avançada estando, intimamente, ligada a

diminuição das concentrações circulantes de vitamina E. Nosso estudo parece ser o primeiro a fazer análise da associação entre níveis séricos de Vitamina E e sua relação com o Grupo de Risco em pacientes com câncer de próstata. Pacientes com câncer de próstata podem então necessitar de maior vigilância clínica para seus níveis de Vitamina E sérica.

Palavras-chave: Antioxidantes; Gradação de tumores; Neoplasias da próstata, Radioterapia, Vitamina E.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata, nas estatísticas de 2020, foi descrito em segundo lugar como tipo de câncer mais frequente e em quinto lugar como causa de morte dentre os outros cânceres em homens. Ademais, é a neoplasia mais diagnosticada em homens em 112 dos 185 países existentes (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, a doença vem obtendo crescimento gradual, com alta taxa de mortalidade (NASCIMENTO *et al.*, 2022). Sendo assim, se faz relevante a pesquisa por fatores de influência tanto para o surgimento, quanto pelo agravamento da malignidade.

Há uma diversidade de estudos na literatura que expõe dúvidas e controvérsias acerca da influência de algumas vitaminas no câncer. Na neoplasia prostática, especialmente, especula-se os efeitos antioxidantes da vitamina E, por sua provável interferência no contexto do estresse oxidativo que está presente na tumorigênese. Acerca deste ponto, é conhecido que as espécies reativas de oxigênio produzidas de maneira exacerbada por lesões celulares causadas por tabagismo, estresse, etilismo e outros fatores, causam danos ao material genético, as membranas e outros componentes celulares (RAMAMOORPHY *et al.*, 2015). Além disso, sabe-se que a vitamina E, como antioxidante lipossolúvel potente, atua eliminando estes radicais livres e protegendo as membranas celulares da peroxidação lipídica, o que é importante tanto para evitar a lesão quanto o vazamento pelas membranas. Ademais, a suplementação da vitamina E está associada ao aumento da atividade antioxidante endógena e redução de proteínas importantes para proliferação celular anormal, como a ciclina D1 (RAMAMOORPHY *et al.*, 2015 *apud* TORRICELLI *et al.*, 2013).

Dada a inferência positiva supracitada, os resultados incongruentes de várias pesquisas podem ser explicados pela influência de variações dos genes do antioxidante (BAUER *et al.*, 2013). A genética e a química da Vitamina E abrigam uma grande hipótese para desfechos mais favoráveis diretamente proporcionais a seu quantitativo. Sendo assim, sabe-se que os diferentes isômeros da Vitamina E, como o alfa-tocoferol e gama-tocoferol, que são mais estudados em

seus efeitos anticancerígenos e eficácia quimiopreventiva, podem ser as formas de explicar os diferentes resultados e a distribuição da Vitamina E nos diferentes graus de acometimento dos pacientes com câncer de próstata (LEDESMA *et al.*, 2011).

De fato, é possível encontrar ensaios relacionando a concentração e a suplementação de vitamina E com o risco de desenvolvimento de câncer de próstata, bem como dos efeitos para quem já possui a doença em curso. No entanto, boa parte demonstra resultado inconclusivo e existe carência, na literatura, desta análise dentro dos grupos de risco com indicação de radioterapia radical.

Em suma, esta pesquisa busca contribuir com a comunidade com novos dados e propor, de maneira geral, maior atenção clínica sobre estes índices plasmáticos, sendo proposto avaliar os níveis plasmáticos de vitamina E em pacientes com câncer de próstata e se existe relação com o Grupo de Risco da doença.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, descritivo e longitudinal dos participantes admitidos na Clínica de Radioterapia do Ingá (CRI), Niterói-RJ, por meio de revisão de prontuários de participantes com diagnóstico de neoplasia maligna de próstata, pelos alunos de iniciação científica da Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá (UNESA-IDOMED) Campus Angra dos Reis. A dosagem de vitamina E ocorreu antes do início do tratamento radioterápico. A classificação de risco utilizada seria dos critérios de risco da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, sendo os pacientes classificados em grupos de risco A (baixíssimo e baixo risco), Grupo B (intermediário favorável e desfavorável) e Grupo C (alto e altíssimo risco), para comparação das médias de vitamina E. Critérios de inclusão: neoplasia de próstata com diagnóstico histopatológico confirmatório, encaminhados para tratamento radioterápico com ou sem terapia antiandrogênica. Critérios de exclusão: Exame de imagem com suspeita de Estádio T3 (a ou b), Doença metastática ou início de tratamento quimioterápico. Serão utilizados os programas Word XP e Excel XP para a digitação e criação do banco de dados. Para a análise estatística descritiva dos dados coletados, será utilizado o programa Social Package Statistical Science (SPSS) versão 23.0. Somente os resultados que obtiveram nível de significância de 5% de probabilidade ($P \leq 0,05$) e um intervalo de confiança de 95% serão aprovados. Para análise dos dados serão calculadas as medidas de tendência central e de dispersão, sendo empregado o teste do Qui-quadrado e o teste t-student para avaliar a associação

entre as variáveis categóricas e somente os resultados que obtiveram nível de significância de 5% de probabilidade ($P \leq 0,05$) e um intervalo de confiança de 95% serão aprovados. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (FMUFF) - CAAE: 57799722.4.0000.5243.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram avaliados 65 pacientes, destes 46 (70,8%) eram pardos/negros e 19 (29,2%) eram brancos. A idade média foi de 66,9 anos (59-81 / IC95% 65,4-68,4 / DP \pm 6,1). A média do PSA foi de 15,4 ng/ml (4,8-70,0 / IC95% 12,0-18,8 / DP \pm 13,8). A média dos níveis séricos de Vitamina E foi de 1,38 mg/dl (0,5-5,9 / IC95% 1,15-1,61 / DP \pm 0,95). Para o escore ISUP foram 28 pacientes (43,1%) ISUP 1, 10 pacientes (15,4%) ISUP 2, 17 pacientes (26,2%) ISUP 3 e 10 pacientes (15,4%) ISUP 4. Para estágio TNM (somente T) 10 pacientes (15,4%) T1c, 11 pacientes (16,9%) T2a, 18 pacientes (27,7%) T2b e 26 pacientes (40%) T2c. Para comparação o Grupo A tinha 16 pacientes (24,6%), o Grupo B com 34 pacientes (52,3%) e o Grupo C 15 pacientes (23,1%), Tabela 1 – Características dos pacientes. A média dos níveis séricos de Vitamina E no Grupo A foi de 2,09 mg/dL (0,7-5,9 / IC95% 1,26-2,93 / DP \pm 1,57), no Grupo B foi de 1,31 mg/dL (0,6-2,0 / IC95% 1,15-1,46 / DP \pm 0,44) e no Grupo C foi de 0,8 mg/dL (0,5-1,0 / IC95% 0,69-0,90 / DP \pm 0,19), Gráfico 1, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A vitamina E é um grupo de nutrientes antioxidantes solúveis em gordura que consiste em oito isoformas naturais (Xin *et al.*, 2022). Demonstrou-se que o estresse oxidativo está envolvido na patogênese de múltiplas doenças, especialmente para o câncer. Estresse oxidativo pode levar a reação em cadeia de radicais livres causando peroxidação lipídica, mas a vitamina E desempenha um papel vital na quebra da reação em cadeia de radicais livres, evitando peroxidação lipídica e proteção da membrana biológica (Xin *et al.*, 2022). Portanto, a atividade anticancerígena da vitamina E tem sido estudado extensivamente. No entanto, nossos achados indicam a doença mais avançada estando, intimamente, ligada a diminuição das concentrações circulantes de vitamina E. Nosso estudo parece ser o primeiro a fazer análise da associação entre níveis séricos de Vitamina E e sua relação com o Grupo de Risco em pacientes com câncer de próstata.

Tabela 1 – Características dos pacientes

	Média	Intervalo Confiança 95%
Idade (anos)	66,9	65,4 – 68,4
PSA (ng/ml)	15,4	12,0 – 18,8
Vitamina E (mg/dl)	1,38	1,15 – 1,61

Raça

	N pacientes	%
Pardos / Negros	46	70,8
Branços	19	29,1

ISUP

	N pacientes	%
1	28	43,1
2	10	15,4
3	17	26,2
4	10	15,4

TNM (T)

	N pacientes	%
T1c	10	15,4
T2a	11	16,9
T2b	18	27,7
T2c	26	40,0

Grupos de Riscos (NCCN)

	N pacientes	%
Grupo A	16	24,6
Grupo B	34	52,3
Grupo C	15	23,1

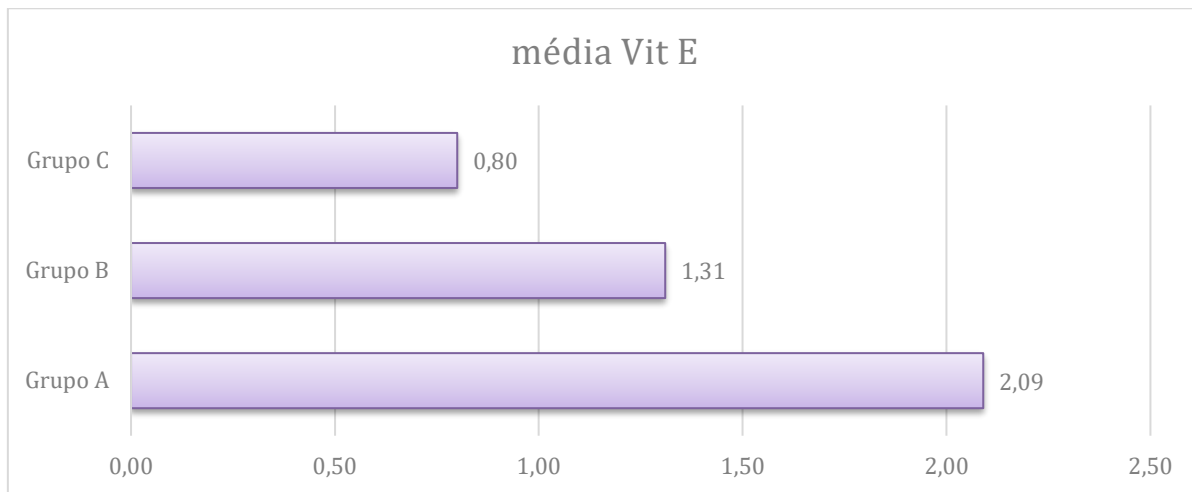


Gráfico 1 – Média de Vitamina E entre os grupos

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com níveis plasmáticos menores de Vitamina E apresentam Grupo de Risco maior podendo demonstrar maior agressividade do tumor. Pacientes com câncer de próstata podem então necessitar de maior vigilância clínica para seus níveis de Vitamina E sérica.

REFERÊNCIAS

Bauer SR, Richman EL, Sosa E, *et al.* Antioxidant and Vitamin E Transport Genes and Risk of HighGrade Prostate Cancer and Prostate Cancer Recurrence. **The Prostate**. v. 73, n. 16, p. 1786-1795, 2013.

Ledesma MC, Jung-Hynes B, Schmit TL, *et al.* Selenium and Vitamin E for Prostate Cancer: Post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) Status. **Molecular Medicine** v.17, n. 1-2, p.134-143, 2011.

Nascimento EG, de Carvalho GAF, Jardim GPC, Dias JL, Júnior HSF. Epidemiologia do câncer de próstata no Brasil nos últimos 10 anos. **Revista de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 48-52, 2022.

Ramamoorthy V, Rubens M, Saxena A, *et al.* Selenium and Vitamin E for Prostate Cancer - Justifications for the SELECT Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevetion**, v.16, n.7, p. 2619-2627, 2015.

Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **American Cancer Society**, v. 71, n.3, 2021.

Torricelli P, Caraglia M, Abbruzzese A. *et al.* γ -Tocopherol inhibits human prostate cancer cell proliferation by up-regulation of transglutaminase 2 and down-regulation of cyclins. **Amino Acids**, n. 44, p. 45-51, 2013.

Xin J, Jiang X, Bem S, *et al.* Association between circulating vitamin E and ten common cancers: evidence from large-scale Mendelian randomization analysis and a longitudinal cohort study. **BMC Medicine**, n.20, p. 168-177, 2022.