

# Efeitos da suplementação de zinco na fadiga e na qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal

Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer

Sofia Miranda de Figueiredo Ribeiro<sup>1</sup>, Camila Bitu Moreno Braga<sup>1</sup>, Fernanda Maris Peria<sup>1</sup>, Edson Zangiacomini Martinez<sup>1</sup>, José Joaquim Ribeiro da Rocha<sup>1</sup>, Selma Freire Carvalho Cunha<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar os efeitos da suplementação oral de zinco sobre a intensidade da fadiga e a qualidade de vida de pacientes durante a quimioterapia para neoplasia colorretal. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado, controlado e duplo-cego conduzido em um hospital universitário público terciário, com 24 pacientes em regime quimioterápico para adenocarcinoma colorretal. Os pacientes receberam cápsulas de zinco 35mg (Grupo Zinco, n=10) ou placebo (Grupo Placebo, n=14) por via oral, duas vezes ao dia (70mg/dia), durante 16 semanas, desde o período pós-operatório imediato até o quarto ciclo de quimioterapia. Todos os pacientes receberam quimioterapia por aproximadamente 45 dias após a ressecção cirúrgica do tumor. A escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* foi preenchida antes de cada um dos quatro ciclos de quimioterapia. Utilizou-se o modelo de regressão linear misto para dados longitudinais para análise estatística. **Resultados:** Os escores de qualidade de vida e de fadiga foram semelhantes entre os grupos de estudo durante os ciclos de quimioterapia. O Grupo Placebo apresentou piora da qualidade de vida e da fadiga entre o primeiro e o quarto ciclos de quimioterapia, mas não houve mudança nos escores de qualidade de vida e fadiga no Grupo Zinco. **Conclusão:** A suplementação com zinco previne a fadiga e preserva a qualidade de vida de pacientes em quimioterapia para neoplasia colorretal.

**Descritores:** Zinco; Fadiga; Qualidade de vida; Neoplasias colorretais/quimioterapia

Registro do ensaio clínico (<https://clinicaltrials.gov/>): NCT02106806

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the effects of oral zinc supplementation on fatigue intensity and quality of life of patients during chemotherapy for colorectal cancer. **Methods:** A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study was conducted with 24 patients on chemotherapy for colorectal adenocarcinoma in a tertiary care

public hospital. The study patients received zinc capsules 35mg (Zinc Group, n=10) or placebo (Placebo Group, n=14) orally, twice daily (70mg/day), for 16 weeks, from the immediate postoperative period to the fourth chemotherapy cycle. Approximately 45 days after surgical resection of the tumor, all patients received a chemotherapeutic regimen. Before each of the four cycles of chemotherapy, the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale was completed. We used a linear mixed model for longitudinal data for statistical analysis. **Results:** The scores of quality of life and fatigue questionnaires were similar between the groups during the chemotherapy cycles. The Placebo Group presented worsening of quality of life and increased fatigue between the first and fourth cycles of chemotherapy, but there were no changes in the scores of quality of life or fatigue in the Zinc Group. **Conclusion:** Zinc supplementation prevented fatigue and maintained quality of life of patients with colorectal cancer on chemotherapy.

**Keywords:** Zinc; Fatigue; Quality of life; Colorectal neoplasms/drug therapy

Clinical trial register (<https://clinicaltrials.gov/>): NCT02106806

## INTRODUÇÃO

Em doenças avançadas, a fadiga pode ser descrita como cansaço, fraqueza ou falta de energia. A fadiga é um sintoma angustiante que ocorre em 39 a 90% dos pacientes sob quimioterapia, de forma a afetar o funcionamento físico, emocional e/ou cognitivo.<sup>(1,2)</sup> A fisiopatologia da fadiga ainda não está completamente esclarecida e foi relacionada à liberação de grandes quantidades de citocinas em resposta ao tumor ou à terapia antineoplásica.<sup>(3,4)</sup> A intensidade da fadiga aumenta com os ciclos consecutivos de quimioterapia, pode reduzir a adesão ao regime terapêutico planejado e tem um impacto nega-

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Autor correspondente: Selma Freire Carvalho Cunha – Avenida Bandeirantes, 3.900 – Monte Alegre – CEP: 14049-900 – Ribeirão Preto, SP, Brasil – Tel.: (16) 3315-3375 – E-mail: [sfreire@fmrp.usp.br](mailto:sfreire@fmrp.usp.br)

Data de submissão: 9/8/2016 – Data de aceite: 5/1/2017

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082017AO3830

tivo nas diferentes dimensões de qualidade de vida.<sup>(3,5,6)</sup> Entretanto, a fadiga pode ser pouco reconhecida pelos profissionais da saúde, em parte devido à falta de estratégias específicas de intervenção.<sup>(2,6)</sup>

O zinco desempenha um importante papel em vários processos fisiológicos, atuando na sinalização intracelular, no reparo de danos ao DNA, na proliferação celular, na inibição da NADPH oxidase, na estrutura e estabilidade de algumas enzimas, na modulação da função de ATP e na manutenção dos sistemas imunes e anti-inflamatórios.<sup>(7)</sup> A atividade de várias enzimas no metabolismo energético requer zinco, de forma que níveis baixos de zinco resultam na redução da capacidade muscular.<sup>(8)</sup> A correlação inversa entre zinco sérico e fadiga tem sido descrita em pacientes após uma variedade de intervenções cirúrgicas abdominais.<sup>(9)</sup> Este resultado sugere que o zinco está implicado direta ou indiretamente nos mecanismos da fadiga.<sup>(9)</sup>

## OBJETIVO

Investigar os efeitos da suplementação oral de zinco na intensidade da fadiga e na qualidade de vida de pacientes durante a quimioterapia para neoplasia colorretal.

## MÉTODOS

Este estudo placebo-controlado, prospectivo, duplo-cego, randomizado foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa de um hospital público terciário (processo 14102/2010) e registrado no ClinicalTrials.gov, com o número NCT02106806. Todos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de sua participação no estudo. Os dados foram coletados entre maio de 2011 e dezembro de 2012 em uma unidade de cuidados oncológicos. Todos os pacientes que foram submetidos à ressecção de adenocarcinoma de cólon ou reto e que estavam em tratamento adjuvante ou paliativo durante este período foram elegíveis para o estudo. Foram excluídos os indivíduos com (i) doenças hepáticas, renais, autoimunes ou inflamatórias crônicas; (ii) com doenças infecciosas ativas; (iii) que estavam em terapia com imunossupressores; (iv) que usavam suplementação com vitaminas ou minerais; (v) que tinham feito quimio ou radioterapia nos 12 meses anteriores; e (vi) com diagnóstico de deficiência cognitiva. Utilizou-se um desenho de quadrados latinos para distribuir os 48 indivíduos para receber cápsulas contendo zinco (Grupo Zinco) ou placebo (Grupo Placebo) durante o período do estudo. Dentre estes voluntários, a quimioterapia não foi indicada em 19 pacientes e 5

indivíduos recusaram a quimioterapia. Completaram o estudo 24 voluntários (10 no Grupo Zinco e 14 no Grupo Placebo, conforme mostrado na figura 1).

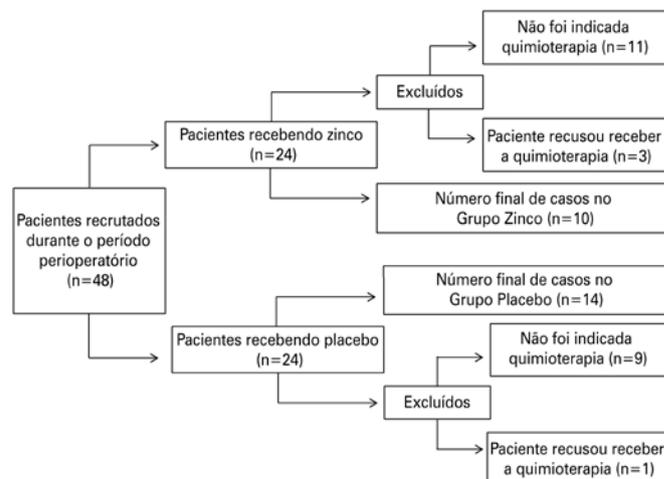


Figura 1. Diagrama de fluxo dos pacientes do estudo

Todos os participantes receberam agentes quimioterápicos segundo o protocolo do Serviço de Oncologia: (a) regime CAPOX (capecitabina + oxaliplatina); (b) capecitabina; (c) 5-fluorouracil e ácido fólico. Nenhum participante apresentava deficiência de zinco no início do estudo. No período perioperatório, não se observou diferença significativa nas características demográficas e de ingestão de nutrientes (avaliada por meio do questionário semiquantitativo de frequência alimentar) entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas, e padrões dietéticos nos Grupos Zinco e Placebo no início do estudo

	Grupo Zinco (n=10)	Grupo Placebo (n=14)
Idade, anos	62,5±17,5	63,8±13,3
Sexo, masculino:feminino	4:6	5:9
Classe socioeconômica, (n)		
Baixa-média	8	10
Média	2	4
Estadiamento do tumor, (n)		
II	2	3
III	4	10
IV	4	1
Esquema quimioterápico, (n)		
CAPOX (capecitabina + oxaliplatina)	5	11
Capecitabina	3	1
5-fluorouracil + ácido fólico	2	2
Padrão de ingestão diária (Média±DP)		
Energia, kcal/kg	32,6±9,7	33,6±17,3
Proteína, g/kg	1,1±0,5	1,39±0,7
Zinco, mg	8,7±2,3	9,4±4,6

DP: desvio padrão.

O estudo teve duração aproximada de 16 semanas, a partir do início da administração de zinco ou placebo no período pós-operatório imediato. A quimioterapia teve início aproximadamente 45 dias após a suplementação de zinco ou placebo. O zinco foi administrado como sulfato de zinco (154mg/cápsula), que corresponde a 35mg de zinco elementar. Todos participantes foram instruídos a tomarem a cápsula após o café da manhã e o jantar, o que correspondeu a 70mg de zinco elementar por dia. Os pesquisadores não tinham conhecimento do conteúdo das cápsulas até a coleta de dados e as análises estatísticas serem completadas.

Foram determinados a composição corporal e os dados laboratoriais antes do início da suplementação (início do estudo), no primeiro e no quarto ciclos de quimioterapia. O índice de massa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) foi calculado a partir da medida da altura (m) e do peso corporal (kg), obtidos por técnicas padronizadas. A massa magra foi obtida por análise de impedância bioelétrica (Biodynamics BIA 450 Analyzer, Biodynamics Corporation, Shoreline, WA, EUA). Os dados laboratoriais incluíram as dosagens de hemoglobina, volume corpuscular médio, ureia, creatinina, albumina, os níveis plasmáticos de zinco (faixa de referência: 50 a 120 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) e cobre (faixa de referência: 70-140 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ).

Para averiguar a fadiga e a qualidade de vida, os pacientes completaram a versão validada e traduzida para português da *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F), uma ferramenta específica para câncer,<sup>(10)</sup> antes de cada um dos quatro ciclos de quimioterapia. Este questionário contém 27 questões que avaliam a qualidade de vida em quatro domínios: físico, social/familiar, emocional e bem-estar funcional. Para a avaliação da fadiga, utilizou-se uma subescala do questionário geral FACIT, que contém

questões específicas para identificar a intensidade desse sintoma. Cada resposta aos itens do FACIT-F é ancorada por uma escala Likert de 5 pontos, variando de zero (nada) até 4 (extremamente). A pontuação da escala foi computada somando os escores dos itens avaliados, multiplicando-os pelo número total de itens na escala, e dividindo pelo número de itens avaliados. Para a qualidade de vida geral, o questionário fornece escores totais possíveis de zero a 160, no qual os escores mais altos indicam melhor qualidade de vida. O escore total de fadiga varia de zero a 52, sendo que os escores altos indicam menor fadiga.

Foi usado o modelo de regressão linear com efeitos mistos para dados longitudinais, levando em conta os efeitos aleatórios. Esta análise permitiu correlacionar as diferentes medidas de cada indivíduo, em cada momento, além de comparar os valores médios entre os grupos e os momentos. Estas comparações foram ajustadas quanto ao sexo, idade e índice de massa corporal no início da avaliação. O procedimento PROC MIXED do software *Statistical Analysis System* versão 9 (*Statistical Analysis System Institute*, Cary, NC, EUA) foi usado para este fim. Um nível de significância de 5% foi estabelecido para todas as análises.

## RESULTADOS

No Grupo Zinco, o zinco plasmático aumentou após suplementação e sua concentração foi maior do que no Grupo Placebo antes do quarto ciclo de quimioterapia. Não houve diferença na composição corporal e nos dados laboratoriais da avaliação longitudinal entre os grupos do estudo, exceto no Grupo Zinco, em que a hemoglobina aumentou antes do quarto ciclo de quimioterapia em comparação ao início do estudo (Tabela 2).

**Tabela 2.** Composição corpórea e dados bioquímicos nos Grupos Zinco e Placebo

	Início do estudo		Antes do primeiro ciclo de quimioterapia		Antes do quarto ciclo de quimioterapia	
	Grupo		Grupo		Grupo	
	Zinco	Placebo	Zinco	Placebo	Zinco	Placebo
Índice de massa corporal, $\text{kg}/\text{m}^2$	24,8 $\pm$ 5,9	24,9 $\pm$ 5,1	23,1 $\pm$ 5,1	23,8 $\pm$ 5,5	23,9 $\pm$ 5,1	24,2 $\pm$ 6,5
Massa magra, kg	45,8 $\pm$ 10,7	46,6 $\pm$ 11,2	45,0 $\pm$ 13,0	42,2 $\pm$ 8,0	45,6 $\pm$ 10,4	42,6 $\pm$ 10,2
Hemoglobina, g/dL	10,6 $\pm$ 1,2	11,4 $\pm$ 1,2	11,3 $\pm$ 1,0	11,1 $\pm$ 1,6	12,2 $\pm$ 1,1*	11,6 $\pm$ 1,7
Volume corpuscular médio, fL	84,8 $\pm$ 11,9	85,7 $\pm$ 6,1	86,4 $\pm$ 10,4	84,8 $\pm$ 7,9	86,5 $\pm$ 22,0	83,7 $\pm$ 23,5
Ureia, mg/dL	21,9 $\pm$ 5,8	27,8 $\pm$ 9,4	28,3 $\pm$ 7,0	30,9 $\pm$ 8,4	27,7 $\pm$ 10,4	30,7 $\pm$ 11,9
Creatinina, mg/dL	0,9 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,6
Albumina, g/dL	3,7 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,4
Zinco, mg/dL	85,2 $\pm$ 13,6	75,8 $\pm$ 16,2	110,5 $\pm$ 24,0*	83,4 $\pm$ 17,7	128,9 $\pm$ 33,4*†	89,2 $\pm$ 19,0
Cobre (mg/dL)	118,9 $\pm$ 23,7	121,9 $\pm$ 21,5	120,6 $\pm$ 0,6	134,7 $\pm$ 34,6	94,2 $\pm$ 38,1	119,3 $\pm$ 25,1

\* Diferença estatística no Grupo Zinco comparada ao início do estudo (antes da suplementação); † Diferença estatística do Grupo Zinco versus Grupo Placebo antes do quarto ciclo de quimioterapia.

Os escores dos questionários de qualidade de vida e fadiga não foram diferentes entre os grupos durante os ciclos de quimioterapia (Tabela 3). Não houve mudanças nos escores de qualidade de vida ou fadiga no Grupo Zinco durante o estudo. Entretanto, a análise longitudinal dos dados revelou piora de qualidade de vida ( $126 \pm 16$  versus  $116 \pm 27$ ;  $p=0,02$ ) e aumento da fadiga ( $43 \pm 6$  versus  $36 \pm 13$ ;  $p=0,02$ ) entre o primeiro e o quarto ciclos de quimioterapia no Grupo Placebo.

**Tabela 3.** Escores de qualidade de vida e fadiga durante a quimioterapia, segundo a suplementação de zinco (Grupo Zinco) ou placebo (Grupo Placebo)

Grupo	Ciclo de quimioterapia	Qualidade de vida	Fadiga
Grupo Zinco (n=10)	Antes do primeiro	121±20	40±9
	Antes do segundo	118±17	37±8
	Antes do terceiro	117±27	36±13
	Antes do quarto	123±15	40±6
Grupo Placebo (n=14)	Antes do primeiro	126±16	43±6
	Antes do segundo	123±15	40±7
	Antes do terceiro	122±21	38±11
	Antes do quarto	116±27*	36±13*

\* Diferença estatística entre o primeiro e o quarto ciclos de quimioterapia no Grupo Placebo. Teste estatístico: modelo de regressão linear misto para dados longitudinais.

## DISCUSSÃO

Os pacientes que receberam cápsulas de placebo mostraram piora nos escores de fadiga e qualidade de vida durante os ciclos de quimioterapia. Semelhante aos nossos achados, estudos anteriores relataram que a fadiga aumenta ao longo de ciclos consecutivos de quimioterapia.<sup>(11)</sup> Miller et al.,<sup>(3)</sup> mostraram que a intensidade da fadiga é constante durante os primeiros três ciclos de quimioterapia e maior no sétimo ciclo. O tipo de droga antineoplásica e os efeitos citotóxicos cumulativos dos agentes quimioterápicos podem afetar a intensidade da fadiga e a qualidade de vida.<sup>(12-14)</sup>

Este estudo mostrou que a suplementação oral de zinco por 45 dias antes e até 12 semanas após a quimioterapia para câncer colorretal previne o agravamento dos sintomas de fadiga e preserva a qualidade de vida. Houve piora da fadiga nos pacientes que receberam placebo, considerando que diferenças de apenas 3 pontos na escala de fadiga resultam em repercussões clínicas importantes.<sup>(15)</sup>

A deficiência de zinco está associada à intensidade da fadiga na síndrome da fadiga crônica, relacionada aos marcadores de inflamação e ativação imunológica, além de ao estresse oxidativo associado ao dano à membrana lipídica.<sup>(16-18)</sup> Por outro lado, o sulfato de zinco não mudou a ocorrência de fadiga grau 3 no câncer de cavi-

dade oral em pacientes submetidos à radioterapia.<sup>(19)</sup> O escore de qualidade de vida foi semelhante entre os pacientes suplementados com zinco e aqueles que receberam placebo durante quimioterapia para diferentes tipos de câncer, ou à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço.<sup>(19,20)</sup>

Nosso estudo foi randomizado e duplo-cego, o que minimizou as chances de vieses na seleção da amostra ou na interpretação de resultados. Nós pareamos os Grupos Zinco e Placebo em relação à idade, ao sexo, à condição socioeconômica e à composição corporal, já que estes fatores podem afetar a qualidade de vida de pacientes em quimioterapia.<sup>(21)</sup> No início do estudo, todos os participantes tinham níveis plasmáticos de zinco dentro dos valores de referência, excluindo a possibilidade de que o zinco suplementado fosse utilizado para recuperar as reservas corpóreas de zinco, em vez de produzir um efeito suplementar. A função renal, a anemia e o estado nutricional não alteraram durante o estudo, excluindo a hipótese de que estas variáveis influenciaram os escores de fadiga e qualidade de vida. O questionário usado para avaliar a qualidade de vida e fadiga se baseia na soma de escores de subescalas. Assim, a manutenção da qualidade de vida relatada nos pacientes que receberam suplementação de zinco pode ser devido à ausência de alteração na intensidade da fadiga.

Este estudo deve ser visto como um ensaio de viabilidade devido ao pequeno tamanho amostral. No entanto, seu desenho longitudinal nos permitiu identificar os efeitos da suplementação de zinco durante a quimioterapia. Nós avaliamos sujeitos durante os ciclos iniciais de quimioterapia. Existe a possibilidade de que os resultados obtidos seriam mais evidentes se o estudo fosse desenvolvido durante o período completo de tratamento. Além disso, não é possível excluir a hipótese de que outros fatores além da suplementação de zinco possam ter influenciado nos resultados. Embora os pacientes em tratamento adjuvante e paliativo tenham sido incluídos em nosso estudo, não foram relatadas diferenças significativas na qualidade de vida entre aqueles tratados com terapia adjuvante ou com propósito paliativo.<sup>(21,22)</sup>

## CONCLUSÃO

A suplementação do zinco preveniu a piora da fadiga e da qualidade de vida em pacientes submetidos à quimioterapia após cirurgia para câncer colorretal. Este estudo de viabilidade aponta para a necessidade de desenvolver novas pesquisas com amostras maiores, além da investigação dos mecanismos biológicos da suplementação de zinco sobre a fadiga durante quimioterapia.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Divisão de Farmácia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, por manipular e embalar as cápsulas de zinco e placebo, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 2011/07867-4 e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), processo 35046878860.

## REFERÊNCIAS

1. Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer-related fatigue: a critical appraisal. *Eur J Cancer*. 2006;42(7):846-63. Review.
2. Minton O, Berger A, Barsevick A, Cramp F, Goedendorp M, Mitchell SA, et al. Cancer-related fatigue and its impact on functioning. *Cancer*. 2013;119(Suppl 11):2124-30. Review.
3. Miller M, Maguire R, Kearney N. Patterns of fatigue during a course of chemotherapy: results from a multi-centre study. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11:126-32.
4. Mücke M, Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):23-7. Review.
5. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*. 2007;12(Suppl 1):4-10. Review.
6. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol*. 2000;11(8):971-5.
7. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol*. 2008;43(5):370-7. Review.
8. van Rij AM, Hall MT, Dohm GL, Bray J, Pories WJ. Changes in zinc metabolism following exercise in human subjects. *Biol Trace Elem Res*. 1986;10(2):99-105.
9. Córdova A. Variations of serum magnesium and zinc after surgery, and postoperative fatigue. *Magnes Res*. 1995;8(4):367-72.
10. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) [Internet]. USA: 2017 [cited 2008 Jan 8]. Available from: [www.facit.org](http://www.facit.org)
11. Berger AM, Grem JL, Visovsky C, Marunda HA, Yurkovich JM. Fatigue and other variables during adjuvant chemotherapy for colon and rectal cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(6):E359-69.
12. Huang HP, Chen ML, Liang J, Miaskowski C. Changes in and predictors of severity of fatigue in women with breast cancer: a longitudinal study. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(4):582-92.
13. de Jong N, Kester AD, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. [Results of a study on fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: the first four days after treatment are the worst]. *Pflege Z*. 2007;60(11):620-5. German.
14. Karczmarek-Borowska B, Pelc M, Rabiej E, Grądalska-Lampart M. The quality of life of non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(4):349-57.
15. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547-61.
16. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Lower serum zinc in chronic fatigue syndrome (CFS): relations hips to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. *J Affect Disord*. 2006;90(2-3):141-7.
17. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Decreased dehydroepiandrosterone sulfate but normal insulin-like growth factor in chronic fatigue syndrome (CFS): relevance for inflammatory response in CFS. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(5):487-92.
18. Morris G, Maes M. Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metab Brain Dis*. 2014;29(1):19-36.
19. Halyard MY, Jatoi A, Sloan JA, Bearden JD 3rd, Vora SA, Atherton PJ, et al. Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1318-22.
20. Arbabi-kalati F, Arbabi-kalati F, Deghatipour M, Ansari Moghadam A. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med*. 2012;15(7):413-7.
21. Stephenson LE, Bebb DG, Reimer RA, Culos-Reed SN. Physical activity and diet behavior in colorectal cancer patients receiving chemotherapy: associations with quality of life. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:60.
22. Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, Sztankay M, Meraner V, Pall G, et al. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across treatment lines. *Br J Cancer*. 2013;109(9):2301-8.