



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
UNIPAC - BARBACENA
CURSO DE NUTRIÇÃO

CAMILA PEREIRA DE SOUZA
MARCIENE LOPES DA COSTA

OS BENEFÍCIOS DOS NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS PARA A
PREVENÇÃO DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BARBACENA

2021



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
UNIPAC - BARBACENA
CURSO DE NUTRIÇÃO

CAMILA PEREIRA DE SOUZA
MARCIENE LOPES DA COSTA

OS BENEFÍCIOS DOS NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS PARA A
PREVENÇÃO DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharela em Nutrição.

Orientadora: Lívia Botelho da Silva Sarkis

BARBACENA

2021



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
UNIPAC - BARBACENA
CURSO DE NUTRIÇÃO

CAMILA PEREIRA DE SOUZA
MARCIENE LOPES DA COSTA

OS BENEFÍCIOS DOS NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS PARA A
PREVENÇÃO DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Nutrição do Centro Universitário
Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, como
requisito obrigatório para obtenção do título de
Bacharela em Nutrição.

Orientador (a): Lívia Botelho da Silva Sarkis

Entregue em: 10 / 12 / 2021

LÍVIA BOTELHO DA SILVA SARKIS

CAMILA PEREIRA DE SOUZA

MARCIENE LOPES DA COSTA

BARBACENA

2021

OS BENEFÍCIOS DOS NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS PARA A PREVENÇÃO DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Camila Pereira de Souza¹

Marciene Lopes da Costa¹

Lívia Botelho da Silva Sarkis²

¹Acadêmica do curso bacharelado em nutrição, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos-UNIPAC, Barbacena-MG.

²Professora orientadora do curso de nutrição, Nutricionista, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos-UNIPAC, Barbacena-MG.

RESUMO

Os compostos bioativos estão presentes naturalmente nos alimentos e são importantes para a manutenção da saúde e prevenção de doenças, e, por isso, muitos deles estão sendo estudados para saber os efeitos protetores sobre o câncer. Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a ação dos compostos bioativos na prevenção do câncer. Foi realizada uma revisão bibliográfica, usando os seguintes descritores: oncologia; compostos fitoquímicos; prevenção de doenças, nos idiomas, português, inglês e espanhol com o objetivo de revisar a ação dos compostos bioativos na prevenção do câncer. Realizou-se uma busca sobre os principais compostos relacionados à prevenção do câncer, descrevendo os mecanismos pelos quais eles atuam, identificando as recomendações diárias disponíveis para que tenham ação preventiva. Constatou-se que o câncer pode ser causado por diversos fatores, incluindo causas internas e externas, ressaltando como causa externa uma alimentação inadequada. Observou-se que entre os nutrientes e compostos bioativos que apresentam benefícios no processo de carcinogênese, destaca-se a vitamina D, o ômega-3, o resveratrol, os carotenoides e a curcumina, atuando em geral pela indução à apoptose das células cancerígenas e o bloqueio do metabolismo da glicose do tumor. Considerando que uma alimentação adequada está diretamente ligada à prevenção e tratamento do câncer é de grande importância os estudos sobre os benefícios dos nutrientes e compostos bioativos para a prevenção desta doença.

Palavras-chave: Oncologia. Compostos Fitoquímicos. Nutrientes. Prevenção de doenças.

ABSTRACT

Bioactive compounds are naturally present in food and are important for maintaining health and preventing disease, and, therefore, many of them are being studied to learn about their protective effects on cancer. Given the above, the aim of this work is to carry out a simple literature review on the action of bioactive compounds in cancer prevention. A literature review was carried out using the following descriptors: oncology; phytochemical compounds; prevention of diseases, in Portuguese, English and Spanish, with the objective of reviewing the action of bioactive compounds in cancer prevention. A search was carried out on the main compounds related to cancer prevention, describing the mechanisms by which they act, identifying the daily recommendations available for their preventive action. It was found that cancer can be caused by several factors, including internal and external causes, highlighting inadequate nutrition as an external cause. It was observed that among the nutrients and bioactive compounds that present benefits in the carcinogenesis process, vitamin D, omega-3, resveratrol, carotenoids and curcumin stand out, acting in general by inducing apoptosis of cancer cells and blocking the tumor's glucose metabolism. It was concluded that an adequate diet is directly linked to the prevention and treatment of cancer, therefore, studies on the benefits of nutrients and bioactive compounds for the prevention of this disease are of great importance.

Keywords: Medical Oncology. Phytochemicals. Nutrients. Disease Prevention.

1 INTRODUÇÃO

Os compostos bioativos (CBA) são compostos extranutricionais presentes naturalmente nos alimentos e, atualmente, muitos já foram identificados através de pesquisas científicas. Tais compostos são divididos em várias categorias, destacando-se os polifenóis, glicosinolatos e carotenoides, de extrema importância para a saúde humana. Muitos estudos mostram a associação do consumo de CBA com prevenção do câncer.^{1,2}

Câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos à distância.³ Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que quando se espalham para outras regiões do corpo, é denominado como metástase.³

Existem diferentes tipos de câncer, entre eles estão: os carcinomas, os sarcomas, as leucemias, os linfomas e mielomas e os tumores do sistema nervoso central.⁴

Realizar exames anualmente é de suma importância, pois, quando a doença é descoberta no estágio inicial as chances de cura aumentam. Geralmente quando surgem sintomas, o câncer está em estágio avançado onde a multiplicação das células está descontrolada e irreversível.⁴

Atualmente estamos expostos a muitos fatores de riscos que podem desenvolver o câncer. Entre eles estão: tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, exposição a substâncias carcinogênicas no trabalho e na comunidade e principalmente uma alimentação rica em açúcar e produtos industrializados.⁵

Por outro lado, assim como existem fatores de risco, também existem os fatores de proteção, como por exemplo, determinados alimentos. Nenhum alimento por si só é capaz de proteger contra o câncer, entretanto, aliar uma alimentação equilibrada ao consumo de compostos bioativos (CBA) pode contribuir para a prevenção do processo de carcinogênese.⁶

Como por exemplo, é possível identificar na literatura os benefícios da linhaça, e de alimentos ricos em carotenoides e flavonoides, assim como também de outros alimentos e componentes específicos. De acordo com a literatura foi identificado que o risco de câncer de mama foi reduzido com a ingestão diária de 10g de linhaça em dois ciclos menstruais, devido ao efeito dos metabólitos da lignina.⁷

Com relação aos carotenoides, destaca-se o betacaroteno, o licopeno e a luteína. Um estudo mostrou benefícios do betacaroteno na fotoproteção e consequente prevenção do câncer de pele, que representa 30% de todos os tumores malignos registrados no país. O betacaroteno mostrou-se eficaz, com suplementação diária entre 15mg a 180mg e protegeu a pele contra

queimaduras solares. A suplementação de licopeno e luteína protegeu a pele contra danos causados pela radiação solar.⁸

Com relação aos alimentos ricos em flavonoides, um estudo realizado no Japão mostrou que o uso do chá verde regularmente de cinco ou mais xícaras por dia, reduz o risco de câncer de mama, este efeito se deve ao fato do chá verde possuir alto poder antioxidante, ser sequestrante de radicais livres, quelantes de metais e inibidores de lipoperoxidação, devido ao seu alto teor de miricetina, quercetina e kaempferol.⁹ Além disso, a ingestão diária de chá verde (rica em polifenol) durante 12 semanas apresentou efeito fotoprotetor para a pele, podendo prevenir o câncer de pele. Ainda sobre os flavonoides, o consumo diário de 25 gramas de isoflavonas presentes na soja demonstrou efeito protetor relacionado ao desenvolvimento do câncer de mama. Estas 25 gramas de isoflavonas estão presentes em: 25 gramas de proteína da soja; dois hambúrgueres de soja; três copos e meio do extrato solúvel de soja; ou uma xícara do grão cozido. Este benefício ocorre em decorrência do efeito antioxidante que neutralizam os radicais livres e os impede de causarem danos às células.⁹

Diante do exposto, o presente trabalho justifica-se pela necessidade de pesquisar sobre compostos bioativos que atuam na prevenção do processo de carcinogênese, de forma a auxiliar na redução da incidência dessa doença crônica tão grave e prevalente na população. Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a ação dos compostos bioativos na prevenção do câncer.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura sobre a atuação dos compostos bioativos na prevenção do câncer. Para a realização da pesquisa, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Regional de Medicina (Bireme) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), e selecionados artigos científicos entre 2011 e 2021.

As palavras-chaves utilizadas foram definidas mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo elas: Oncologia; Compostos Fitoquímicos; Nutrientes; e Prevenção de doenças, em Português, Inglês e Espanhol.

Foram incluídos artigos experimentais, ensaio clínico randomizado, coorte, transversal e transversal prospectivo e revisão publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, e excluídos artigos que não demonstraram os benefícios dos compostos bioativos na prevenção do câncer; que não estejam nos idiomas português, inglês e espanhol, dissertações e teses.

Inicialmente, a identificação e a seleção dos artigos foram realizadas por duas pesquisadoras de forma independente, os quais selecionaram os estudos pelos títulos e posteriormente pelos resumos obtidos. Após a seleção inicial, foi realizada uma nova análise mais criteriosa de todas as publicações, e, de forma consensual, determinaram os estudos a serem incluídos. A busca nas bases eletrônicas foi realizada em agosto de 2021.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Epidemiologia e principais tipos de cânceres

O câncer vem crescendo rapidamente tanto em números de incidência quanto números de mortes¹⁰. Quanto à mortalidade, o câncer é a segunda causa de óbito no mundo, podendo se tornar a primeira em 2060.¹¹

De acordo com dados do observatório global de câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS) (GLOBOCAN) 2020, os tipos de cânceres com maiores taxas de incidência foram: pulmão (11,4%), colorretal (10%), próstata (7,3%), estômago (5,6%), fígado (4,7%), colo do útero (3,1) e esôfago (3,1%), sendo 42,9% representando outros tipos de cânceres. Quanto aos tipos de cânceres com maiores taxas de mortalidade foram; pulmão (18%), colorretal (9,4%), fígado (8,3%), estômago (7,7%), mama (6,9%), esôfago (5,5%), pâncreas (4,7%) e próstata (3,8%) e outros cânceres (35%)¹².

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), os tipos de cânceres com maior incidência em homens no ano de 2020 foram: próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%), traqueia, brônquio e pulmão (7,9%), estômago (5,9%), cavidade oral (5,0%), esôfago (3,9%), bexiga (3,4%), laringe (2,9%), leucemias (2,6%), sistema nervoso central (2,6%). Os cinco tipos de cânceres que mais levaram os homens a óbito foram: traqueia, brônquios e pulmões (13,8%), próstata (13,1%), cólon e reto (8,4%), estômago (7,9%) e esôfago (5,6%).¹³

Nas mulheres os cânceres de maior incidência foram: mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,5%), traqueia, brônquio e pulmão (5,6%), glândula tireoide (5,4%), estômago (3,5%), ovário (3,0%), colo do útero (2,9%), linfoma não-Hodgkin (2,4%) e câncer do sistema nervoso central (2,3%). Já os cinco cânceres com maiores taxas de mortalidade em mulheres foram; mama (16,4%), traqueia brônquios e pulmões (11,4%), cólon e reto (9,4%), colo do útero (6,0%) e o câncer de pâncreas (5,3%).¹³

3.2 Fatores de risco para desenvolvimento de tumores

O câncer pode ser causado por diversos fatores. Existem causas internas, responsáveis por 10% a 20% dos cânceres; e causas externas (presentes no meio ambiente), que representam de 80% a 90% dos casos de cânceres.

As causas internas estão relacionadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Fatores genéticos representam um fator interno que exerce importante

função na formação de tumores (oncogênese), porém, são raros os casos de câncer que são desenvolvidos exclusivamente por causas internas. Entre as causas internas podemos citar: hormônios;¹⁴ condições imunológicas;¹⁴ mutações genéticas;¹⁴ ansiedade;¹⁵ angústia¹⁵ e estresse crônico.^{15,16}

As causas externas relacionam-se aos fatores de risco ambientais de câncer, também denominados cancerígenos ou carcinógenos. Nesse caso, engloba o meio geral (água, terra e ar), o ambiente social e cultural, o ambiente de consumo e o ambiente de trabalho.¹⁴ São exemplos de causas externas: radiação ionizante e não ionizante;¹⁷ poluição do ar;¹⁷ agentes infecciosos Papilomavírus humano (HPV) e outras infecções;¹⁷ radiação solar;¹⁷ consumo excessivo de álcool;¹⁷ alimentação não saudável;¹⁸ excesso de peso corporal;¹⁸ sedentarismo;¹⁸ tabagismo;¹⁸ além da exposição ocupacional a produtos químicos como aminas aromáticas, arsênio, Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPA), poeira de sílica, amianto, benzeno, formol, tricloroetileno (TCE), entre outros.^{17,18}

Nutrientes e compostos bioativos presentes em alimentos também são considerados fatores externos, extremamente estudados, devido à relação com o processo de carcinogênese. Os fatores relacionados à alimentação serão descritos a seguir.

3.3 Contribuição da alimentação, de nutrientes e compostos bioativos para prevenção do câncer

A alimentação está diretamente relacionada tanto à prevenção quanto à causa do câncer e, por isso, manter uma alimentação saudável e equilibrada contribui para reduzir as chances de desenvolver a doença. Estudos demonstram que muitas pessoas desconhecem a relação causal do câncer com a má alimentação, sendo muito importante a promoção do conhecimento desse assunto para a população com o intuito de controlar o desenvolvimento acelerado de vários tipos de cânceres.¹⁹

Nos últimos anos, constatou-se uma mudança preocupante na alimentação dos brasileiros, com elevado consumo de alimentos ultraprocessados e baixo consumo de alimentos in natura, o que vem ocasionando um aumento no número de pessoas com sobrepeso e obesidade, que são importantes fatores de risco para câncer.¹⁹

De acordo com a literatura, uma nutrição inadequada promove um ambiente propício para o desenvolvimento de células cancerígenas, enquanto o consumo de diversos nutrientes e compostos bioativos presentes nos alimentos como frutas, verduras, legumes, cereais integrais,

entre outros, atuam de forma positiva no organismo.¹⁹ A seguir, estão descritos os principais nutrientes e compostos bioativos relacionados à prevenção do processo de carcinogênese.

Vitamina D

A vitamina D, classificada como lipossolúvel, é obtida através da alimentação e principalmente pela exposição a raios ultravioletas do tipo B (UVB), sendo a principal forma armazenada em humano a 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D].^{20,21}

O metabolismo da vitamina D acontece em duas etapas sendo elas no fígado e nos rins onde essa vitamina é transformada em sua forma ativa que é o calcitriol, o qual se liga ao receptor de vitamina D (VDR) para que aconteça as diversas funções fisiológicas no organismo.²²

Estudos indicam que níveis baixos de vitamina D são capazes de contribuir para o desenvolvimento e avanço de diversos tipos de cânceres, além de doenças cardiovasculares.²³

O estudo “VITamin D e omega-3 Trial (VITAL)”, realizado com 25.871 participantes sendo homens com idade ≥ 50 e mulheres com idade ≥ 55 , avaliou os efeitos da vitamina D (2.000 UI dia) e do ácido graxo ômega-3 (1g/dia) na incidência de câncer e em doenças cardiovasculares. Ao comparar o grupo que recebeu vitamina D com o que recebeu ômega-3, não foi identificada diferença significativa entre os grupos do tratamento.²⁴ O mesmo estudo também apresentou um resultado promissor para redução de mortalidade por câncer em longo prazo.²⁴

Em uma outra pesquisa, foi realizada uma revisão da literatura, sugerindo que são diversos os mecanismos da vitamina D, que podem regular o processo de tumorogênese, sendo que no estágio inicial essa vitamina exerce efeito anti-inflamatório, proteção antioxidante e restauração de danos no ácido desoxirribonucleico (DNA).²⁵

Com relação ao efeito anti-inflamatório, o mesmo pode ocorrer através de quatro mecanismos. O primeiro mecanismo anti-inflamatório é a inibição das prostaglandinas (PG) pelo calcitriol, onde a PG está ligada a respostas pró inflamatórias, impedindo a ação da ciclooxigenase-2 (Cox-2) nos receptores de PG, diminuindo os níveis de expressão da COX-2.²³ No segundo mecanismo o calcitriol impede a formação de citocinas pró inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), induzindo a expressão da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) fosfatase-5 (MKP-5). Já o terceiro mecanismo o calcitriol inibe a fosforilação de proteína quinase B (AKT) e de seu jusante I kappa B α (I κ B α) e macrófagos através do ajuste positivo do membro 4 da superfamília da tioestease (THEM4) que é uma proteína reguladora

de AKT, acarretando na inibição da manifestação de fator nuclear kappa B (NF- κ B) e COX-2. E o quarto mecanismo envolve a redução da formação de citocinas pró inflamatórias, como fator de necrose tumoral TNF α , IL-6 e em menor tamanho a IL-10, após o tratamento com vitamina D das células mononucleares de sangue periférico (PBMC) e células de câncer de cólon.²⁵

Outro mecanismo sugerido na literatura é a redução dos danos oxidativos causados ao DNA, relacionados ao uso da vitamina D. Observou-se que o fator 2 relacionado ao NF-E2 (NRF2), um fator de transcrição que amplia a expressão de diversas enzimas antioxidantes, é controlado pela vitamina D através do acréscimo em sua expressão, translocação nuclear ou redução do Kealch-like ECH-associated protein1 (KEAP1). Além disso, a vitamina D tem poder antiproliferativo, no qual pode aumentar a manifestação de proteínas 3 que se liga ao fator de crescimento insulínico (IGF) e os inibidores da quinase dependente de ciclina (CDK), p21, p27, enquanto impede a expressão de CDK2, acarretando na inibição de iGF-1 e IGF-2-proliferação celular estimulada e progressão do ciclo celular.²⁵

Foi descoberto por um estudo *in vitro*, que a vitamina D ao se ligar ao VDR, pode estimular a apoptose de células cancerosa do cólon e impedir a sinalização aumentada da beta catenina (WNT- β).²⁶

Entretanto, apesar das diversas investigações, ainda não foi comprovado os mecanismos pelo qual a vitamina D atua para prevenir o câncer, sendo necessário mais estudos que possam esclarecer e demonstrar a redução na incidência de câncer e também na mortalidade.

3.3.1 Ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3 são compostos pelo ácido alfa-linolênico (ALA), o ácido eicosapentaenoico (EPA), e o ácido docosahexaenóico (DHA), cujas propriedades anti-inflamatórias já são bastante constadas na literatura.²⁷

O ômega-3 é um nutriente encontrado em grande quantidade na sardinha e na cavala (produto típico da dieta mediterrânea), nas amêndoas, semente de abóbora, nozes, óleos vegetais, peixes de água fria entre outros. Ele contribui para redução do risco de câncer com uma série de mecanismos que reduzem o crescimento de células tumorais²⁸. São eles:

Supressão da transdução de sinal associada à jangada, promoção da apoptose dependente de BAD através da via de sobrevivência PI3K / AKT (fosfatidilinositol 3-quinase e serina / treonina proteína quinase AKT), redução do influxo de Ca²⁺ endotelial induzido por estresse oxidativo via canais de potencial de receptor transitório (TSPs) e ativação do fator nuclear relacionado ao eritroid-2 (Nrf2) e resolução da inflamação por meio da ação de E-resolvinas (RvE1 e RvE2), D-

resolvinas (RvD1 e RvD2) e protetina (PD1) nas vias da ciclooxigenase (COX) e da lipoxigenase (LOX).²⁷

Atua na diminuição do estresse oxidativo e na proteção de danos ao DNA, o que leva ao menor risco de câncer de fígado e colorretal.²⁸

Estudos *in vivo* mostraram que uma dieta combinada de ômega-3 (DHA) e fibra alimentar altamente fermentável (aumenta as concentrações de butirato no lúmen do cólon), resultou em um efeito pró-apoptótico/anticancerígeno. A combinação de butirato e DHA ocasiona a carga mitocondrial de Ca^{2+} , reforça a oxidação de lipídios mitocondriais e a dissipação de potencial de membrana mitocondrial (MMP), que colabora para induzir a via apoptótica intrínseca mediada por mitocôndria em colonócitos. Resultantes apoptóticos sinérgicos similares de DHA e butirato foram reproduzidos em linhagens de células de câncer de cólon humano (HCT-116, HT-29 e CaCo-2).²⁹

Por fim, um ensaio clínico mostrou que indivíduos que consumiram 2 gramas de EPA todos os dias por três meses, obtiveram redução da proliferação de células da cripta do cólon normal com histórico de adenomas colorretais.²⁹

3.3.2 *Resveratrol*

O resveratrol é um polifenol não flavonoide, encontrado em amendoim, bagas, soja, framboesa, mirtilo, amora sendo as principais fontes a uva e o vinho.^{30,31} Vem sendo cada vez mais estudado, pois apresenta atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas. De acordo com a literatura, este composto é capaz de reduzir os alvos dos três estágios da carcinogênese (iniciação, promoção e progressão) controlando as vias de transdução de sinal que regula a separação e aumento celular, apoptose, inflamação, angiogênese e metástase.³²

De acordo com uma pesquisa recente, o resveratrol tem a capacidade de modificar o metabolismo da glicose do tumor, atuando na terapêutica de diversos tipos de cânceres, como câncer de pulmão, colo retal, próstata, mama.³³

Antes de compreender os mecanismos relacionados à cada tipo de câncer, é importante ressaltar que as células tumorais apresentam uma expressão aumentada de transportadores de glicose de membrana (Glut), o que leva à conversão da glicose em glicose-6-fosfato pela hexoquinase II (HK2). A expressão da HK2 é frequentemente regulada positivamente em células tumorais malignas, levando ao aumento da glicólise. No câncer de pulmão, o resveratrol está associado a uma suprarregulação de HK2, inibindo a proliferação celular, por impedir a glicólise nas células tumorais. Este processo é intermediado por meio da sinalização da Akt,

gerando a supressão glicolítica e por último a apoptose em células do câncer de pulmão. Além disso, o resveratrol reduz a glicólise e a expressão de Glut1 ao direcionar a ativação de HIF-1 α (Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa) mediada por espécies reativas de oxigênio (ROS); além de induzir a autofagia em células A549 de câncer de pulmão. Todos esses mecanismos justificam a importância do resveratrol para prevenção/tratamento do câncer de pulmão.³³

Quanto ao câncer de próstata, o resveratrol atua inibindo a proliferação das células tumorais por meio de uma mudança metabólica da fermentação da glicose para a respiração mitocondrial e interferindo na fermentação da glicose promovendo, portanto, a respiração oxidativa. Além disso, induz a apoptose da célula tumoral aumentando a produção de ROS e a expressão de biomarcadores apoptóticos, além de inibir a proteína anti-apoptótica Bcl2.³³ No câncer colo retal o resveratrol, em geral, suprime/reduz a captação de glicose pelas células tumorais, induz capacidades oxidativas e induz a apoptose por diferentes mecanismos.

Nas células do câncer de mama, o resveratrol impede a atividade da enzima 6-fosfofruto-1-quinase (Pfk) e reduz as ROS intracelulares regulando o acúmulo de HIF-1 α , interrompendo/reduzindo o metabolismo da glicose e reduzindo a viabilidade das células cancerosas, além de induzir diretamente a apoptose das células tumorais.³³

Howells et al.³⁵ realizaram um estudo randomizado, de fase I controlado por placebo, duplo cego, no qual foi utilizado resveratrol micronizado (SRT501), sendo ofertado 5 g por dia, para nove indivíduos com câncer colo retal e metástases hepáticas, que seriam submetidos à hepatectomia. Dos nove indivíduos, seis ingeriram 5,0 g de SRT501 e três receberam dióxido de titânio (placebo), por 14 dias. Os resultados nos pacientes que foram tratados com SRT501, demonstraram que a caspase-3 clivada, que é um marcador de apoptose, aumentou 39% no tecido hepático maligno comparando com os pacientes tratados com placebo.³⁵ Pode-se observar que o SRT501 aumenta a apoptose, trazendo benefícios para o tratamento do câncer. Entretanto, por ser um estudo com pequeno tamanho amostral, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos maiores realizados em humanos, para resultados fidedignos, que comprovem a quantidade diária recomendada de resveratrol, necessária para resultados contra o câncer, já que a quantidade de absorvida pelo corpo humano é baixa.

3.3.3 Carotenoides

Os carotenoides são compostos bioativos muito estudados recentemente por possuírem funções antioxidantes, por serem indutores de apoptose e inibirem o crescimento de tumores malignos. Estudos epidemiológicos mostraram relação entre um grande consumo desse

composto na alimentação com um menor risco de desenvolver câncer de ovário, cervical, colorretal e de mama.³⁶

Entre os principais carotenoides, destaca-se o licopeno, encontrado em frutas, plantas vermelhas ou amarelas, como tomate, melancia, toranja rosa, cenoura, mamão, aspargo salsa. No Brasil, a principal fonte de licopeno é o tomate, que possui alto teor deste composto e é um alimento amplamente consumido pela população. Pesquisas demonstram os benefícios do licopeno para prevenção de doenças cardiovasculares e alguns tipos de cânceres, em função do seu poder antioxidante, principalmente.^{37,38}

Um estudo realizado com 79 pacientes com câncer de próstata, ofertou produtos de tomate com alto teor de licopeno, o teor de licopeno foi medido por cromatografia líquida de alto desempenho, contendo 30mg do composto por dia durante 25 dias. Ao final do estudo, observou-se uma redução significativa no nível de antígeno específico da próstata (PSA).³⁹

Em uma outra pesquisa, foi realizada uma metanálise incluindo 26 estudos com 563.299 participantes, sendo que 17.517 tinham casos de câncer (CA) de próstata. Sendo consumido entre 9 a 21mg/dia, e o licopeno circulante em concentrações entre 2,17 a 85 mg/ dL apresentou redução no risco de CA de próstata.⁴⁰

De acordo com a literatura, a capacidade de prevenção de tumores do licopeno deve-se ao controle positivo das proteínas Bax, regulação negativa da ciclina D1 e Bcl12, expressão da sobrevivência e bloqueio da atividade da quinase AKT.³⁸

3.3.4 Curcumina

A curcumina é um polifenol derivado da cúrcuma que possui propriedades anti-inflamatórias, antimicrobiana, antioxidantes e anticâncer, por isso vem sendo muito estudado nos últimos anos.⁴¹

A ação anticâncer da curcumina ocorre pelo fato de inibir a proliferação e invasão de tumores pela eliminação de uma variedade de vias de sinalização celular, além de induzir a apoptose. Diversos estudos mostraram o efeito anticâncer desse composto no câncer de pulmão, próstata, mama entre outros.⁴²

O processo de inflamação realiza um papel essencial no desenvolvimento do câncer. Esse processo irá induzir um crescimento de moléculas pró-inflamatórias como: ROS, fatores de transcrição, proteína quinase B, citocinas, entre outras, que irão ocasionar o processo de carcinogênese.⁴³

O fator nuclear κ B (NF- κ B) é um fator de transcrição pró-inflamatório que modula a expressão de diferentes proteínas como a interleucina (IL)-1, IL-2, interferon- γ (IFN γ) e citocinas, comprometidas em inúmeras vias de sinalização celular relacionadas ao avanço da inflamação e câncer.⁴³ Sabe-se que a curcumina limita a atividade do NF- κ B dificultando a fosforilação pela I Kappa B quinase (IKB) e evitando a translocação nuclear da subunidade p65 do NF- κ B.⁴³

Em distintos modelos in vitro, é descrito que a curcumina efetua propriedades anticancerígenas inibindo a ação dos fatores AP-1 e NF- κ B.⁴³

Na multiplicação de células do câncer de mama, o NF- κ B exerce função essencial, portanto, compostos que inibem a atividade do NF- κ B, podem ser usados na terapia do câncer, que é caso da curcumina.⁴³

Estudos in vitro e in vivo pesquisou os efeitos anticâncer da curcumina e os resultados mostraram potente efeito de inibição nos três estágios: crescimento tumoral, angiogênese e promoção tumoral.⁴⁴

De acordo com a literatura, sugere-se o uso de derivados da curcumina por modificações químicas ou síntese química de seus similares. A curcumina em cápsulas (nano partículas de proteína) mostrou uma melhor função anticâncer, que foi identificada pela perda de viabilidade das células de câncer de mama (MCF-7) e uma biodisponibilidade oral maior em ratos.⁴³

Apesar de todos os benefícios da curcumina, ela possui baixa biodisponibilidade e baixa solubilidade aquosa, mas muito esforço tem sido feito para melhorar essa questão. Muitos estudos estão focados no desenvolvimento de sistemas para melhorar a farmacocinética desse composto.⁴³

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados da presente pesquisa, constatou-se que o câncer pode ser causado por diversos fatores, incluindo causas internas e externas. Entre as causas internas destacam-se hormônios; condições imunológicas; mutações genéticas; ansiedade; angústia e estresse crônico. Já entre as causas externas estão incluídos os fatores de risco ambientais de câncer, também denominados cancerígenos ou carcinógenos, ressaltando como causa externa uma alimentação inadequada.

Observou-se que uma alimentação adequada está diretamente ligada à prevenção e tratamento do câncer, sendo, portanto, de grande importância os estudos sobre os benefícios dos nutrientes e compostos bioativos para a prevenção desta doença.

Entre os nutrientes e compostos bioativos que apresentam benefícios no processo de carcinogênese, destaca-se a vitamina D, o ômega-3, o resveratrol, os carotenoides e a curcumina. Em geral, foi observado que os principais mecanismos envolvidos na prevenção do câncer são: indução a apoptose das células cancerígenas e o bloqueio do metabolismo da glicose do tumor. Entretanto, são necessários estudos com maior nível de evidência para elucidar e comprovar os mecanismos pelo quais os compostos e micronutrientes agem prevenido o câncer. A realização de mais pesquisas nesta área possibilitará descobertas que podem contribuir para avanços na prevenção e tratamento do câncer.

5 REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002, [acesso em 13 de abril de 2021]. Disponível em: <http://www.bvsmms.saude.gov.br>.
- 2 Carnauba RA. Ação dos compostos bioativos dos alimentos no envelhecimento e longevidade. *Rev Bras Nutr Func*. 2019; 45(80): 8-13.
- 3 INCA, Instituto Nacional de Câncer. O que é câncer? [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020. [acesso em 08 de abril de 2021]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>
- 4 Prado BBF. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. *Cienc.Cultura*. 2014; 66(1): 21-24.
- 5 Rohenkohl CC, Carniel AP, Colpo E. Consumo de antioxidantes durante tratamento quimioterápico. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva - ABCD*. 2011; 24(2):107-112.
- 6 Munhoz MP, Oliveira J, Gonçalves RD, Zambon TB, Oliveira LCN. Efeito do exercício físico e da nutrição na prevenção do câncer. *Rev. Odontológica de Araçatuba*. 2016; 37(2):9-16.
- 7 Gomes IF, Frade RET, Moura AF, Poltronieri F. Papel dos compostos bioativos da linhaça no câncer. *Rev. Nutrição Brasil*. 2012; 11(1):48-55.
- 8 Batista FC, Suzuki VY, Sangiuliano LDC, Gomes HC, Filho RSO, Oliveira CR, Ferreira LM. Alimentos com ação foto protetora: possível prevenção no câncer de pele? *Rev. Brazilian Journal of Natural Sciences*. 2020; 3 (1): 268-273.
- 9 Alves MM, Alimentos funcionais no tratamento e prevenção no câncer de mama [TCC]. Brasília: Centro Universitário de Brasília – UNICEUB; 2018.
- 10 Zhang YB, Pan XF, Chen J, Cao A, Zhang YG, Xia L, et al. Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Cancer*. 2020; 122 (7): 1085-1093.
- 11 Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-222.
- 12 World Health Organization. Cancer fact sheets. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. [acessado em 9 de julho de 2019]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
- 13 INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estatística de câncer? [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020. [acesso em 09 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer#main-content>

- 14 INCA. Instituto Nacional de Câncer. O que causa câncer? [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2021. [acesso em 10 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-causa-cancer>
- 15 Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*. 2019 May 1;125(9):1417-1431.
- 16 Yang T, Qiao Y, Xiang S, Li W, Gan Y, Chen Y. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2019 May 15;144(10):2390-2400.
- 17 INCA. Instituto Nacional de Câncer. Prevenção e fatores de risco [Internet]. Rio de Janeiro: INCA:2021. [acesso em 28 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco>
- 18 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
- 19 INCA. Instituto Nacional de Câncer. Alimentação [Internet] Rio de Janeiro: INCA: 2021. [acesso em 28 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/alimentacao>
- 20 Izreig S, Hajek M, Edwards HA, Mehra S, Sasaki C, Judson BL, et al. The role of vitamin D in head and neck cancer. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020; 5(6): 1079-1088.
- 21 Bao Y, Li Y, Gong Y, Huang Q, Cai S, Peng J. Vitamin D status and survival in stage II-III colorectal cancer. *Front Oncol*. 2020; 10: 581597.
- 22 Crew KD, Anderson GL, Hershman DL, Terry MB, Tehranifar P, Lew DL, et al. Randomized double-blind placebo-controlled biomarker modulation study of vitamin D supplementation in premenopausal women at high risk for breast cancer (SWOG S0812). *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019; 12 (7): 481-490
- 23 Gnagnarella P, Muzio V, Caini S, Raimondi S, Martinoli C, Chiocca S, et al. Vitamin D supplementation and cancer mortality: narrative review of observational studies and clinical trials. *Nutrients*. 2021; 13 (9): 3285.
- 24 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019; 380 (1): 33-44.
- 25 Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018; 50 (4): 1-14.
- 26 Yuan C, Ng K. Vitamin D supplementation: a potential therapeutic agent for metastatic colorectal cancer. 2020; 123 (8): 1205-1206.
- 27 Aucoin M, Cooley K, Knee C, Fritz H, Balneaves LG, Breau R, et al. Fish-derived omega-3 fatty acids and prostate cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*. 2017;16(1):32-62.

- 28 Mentella MC, Scaldaferrri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano G. Cancer and mediterranean diet: a review. *Nutrients*. 2019;11(9):2059.
- 29 Freitas RDS, Campos MM. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. *Nutrients*. 2019;11(5):945
- 30 Brockmueller A, Sameri S, Liskova A, Zhai K, Varghese E, Samuel SM, et al. Resveratrol's anti-cancer effects through the modulation of tumor glucose metabolism. *Câncer (Basel)*. 2021;13(2): 188.
- 31 Almeida TC, Silva GND. Efeitos do resveratrol no câncer de bexiga: uma mini revisão. *Genet Mol Biol*. 2021; 44 (1): e20200371.
- 32 Guo K, Feng Y, Zheng X, Sun L, Wasan HS, Ruan S, et al. Resveratrol and its analogs: potent agents to reverse epithelial-to-mesenchymal transition in tumors. *Front Oncol*. 2021; 11: 644134.
- 33 Brockmueller A, Sameri S, Liskova A, Zhai K, Varghese E, Samuel SM, et al. Resveratrol's anti-cancer effects through the modulation of tumor glucose metabolism. *Câncer (Basel)*. 2021;13(2): 188.
- 34 McCubrey JA, Lertpiriyapong K, Steelman LS, Abrams SL, Yang LV, Murata RM, et al. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(6):1477-1536.
- 35 Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, et al. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases--safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4 (9): 1419-25.
- 36 Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacology*. 2017;174(11):1290–1324.
- 37 Puah BP, Jalil J, Attiq A, Kamisah Y. New insights into molecular mechanism behind anti-cancer activities of lycopene. *Molecules*. 2021; 26 (13): 3888.
- 38 Mirahmadi M, Azimi-Hashemi S, Saburi E, Kamali H, Pishbin M, Hadizadeh F. Potential inhibitory effect of lycopene on prostate cancer. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110459.
- 39 Paur I, Lilleby W, Bøhn SK, Hulander E, Klein W, Vlatkovic L, et al. Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: effect on PSA. *Clin Nutr*. 2017;36(3):672-679.
- 40 Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. Lycopene and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (33): e1260.

- 41 Termini D, Hartogh, DJD, Jaglanian A, Tsiani E. Curcumin against prostate cancer: current evidence. *Biomolecules*. 2020;10(11):1536.
- 42 Tomeh MA, Hadianamrei R., Zhao X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *Int J Mol Sci*.2019;20(5):1033.
- 43 Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer. *Nutrients*. 2019;11(10): 2376.
- 44 Mbese Z., Khwaza V, Aderibigbe BA. curcumin and its derivatives as potential therapeutic agents in prostate, colon and breast cancers. *Molecules*. 2019;24(23): 4386.