

# Vitaminas Antioxidantes na Prevenção do Câncer do Colo Uterino

## *Antioxidant Vitamins and Cervix Cancer Prevention*

### Vitaminas Antioxidantes en la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino

Lúcia da Cunha Sampaio<sup>1</sup>, Cristiane Fonseca de Almeida<sup>2</sup>

#### Resumo

O câncer do colo uterino é a terceira neoplasia maligna mais comum nas mulheres, entretanto apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura se descoberto no início e tratado adequadamente. O principal fator etiológico para esse câncer é o Papilomavírus Humano (HPV) que induz a lesões no epitélio cervical, podendo evoluir para lesões precursoras e neoplasia invasiva. Os fatores dietéticos apresentam papel importante como cofatores no desenvolvimento da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e conseqüentemente do câncer cervical. Este trabalho de revisão bibliográfica tem como objetivo analisar a associação das vitaminas antioxidantes com a prevenção do câncer do colo uterino, identificando suas ações na prevenção das lesões displásicas. A oferta de vitaminas antioxidantes como A, C e E apresenta benefícios para prevenção do câncer do colo uterino, principalmente nos estágios iniciais da carcinogênese cervical. A vitamina A, através dos carotenoides, tem capacidade de inibir a formação dos radicais livres, sendo também potentes moduladores da diferenciação celular, o que confere proteção para inibir o desenvolvimento do HPV. As vitaminas C e E podem evitar a formação de carcinógenos, além de aumentar a imunidade. Dessa forma, a terapêutica nutricional, baseada na utilização de nutrientes antioxidantes, pode ser uma estratégia preventiva para o câncer do colo uterino, podendo assim ampliar os conceitos da terapia oncológica atual, o que permitirá melhores resultados quanto ao controle dessa doença.

**Palavras-chave:** Neoplasias do Colo do Útero/Etiologia; Neoplasias do Colo do Útero/Prevenção & Controle; Infecções por Papillomavirus; Terapia Nutricional; Antioxidantes; Revisão

<sup>1</sup>Especialista em Nutrição Oncológica pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), Nutricionista da Nutrição Clínica do Hospital do Câncer II (HC II)/INCA.

<sup>2</sup>Chefe da Seção de Nutrição do HC II, Coordenadora do Curso de Especialização em Nutrição Oncológica do INCA, Mestre em Ciências pela UERJ, Nutricionista da Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional do INCA.

Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Nutrição Oncológica do INCA.

Endereço para correspondência: Lúcia da Cunha Sampaio. E-mail: lsampaio@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

No Brasil, estima-se que o câncer do colo do útero seja a terceira neoplasia maligna mais comum nas mulheres, sendo superado pelos cânceres de pele e de mama, e que seja a quarta causa de morte por câncer em mulheres. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa para o ano de 2008 é de 18.680 casos novos de câncer do colo do útero (taxa bruta de incidência de 19,18/100.000 mulheres). Esse tipo de câncer apresenta alto potencial de prevenção e cura, chegando perto de 100% se descoberto no início e podendo ser tratado em nível ambulatorial em cerca de 80% dos casos<sup>1</sup>.

O câncer do colo do útero desenvolve-se a partir das lesões cervicais precursoras que se apresentam em graus evolutivos, do ponto de vista cito-histopatológico e são classificadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de graus I (lesão de baixo grau), II e III (lesões de alto grau)<sup>2</sup>.

Segundo dados coletados pelo INCA, os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer do colo de útero são: início precoce das atividades sexuais, multiparidade; tabagismo, multiplicidade de parceiros sexuais, parceiros sexuais masculinos com múltiplas parceiras, lesão genital provocada por infecção pelo vírus papilomavírus humano (HPV) do tipo oncogênico, baixas condições socioeconômicas, infecções genitais de repetição, alimentação pobre em alguns micronutrientes, principalmente vitamina C, betacaroteno e folato, e o uso prolongado de anticoncepcionais<sup>3</sup>.

O HPV é o principal fator etiológico do câncer do colo uterino, porém estudos afirmam que a infecção por esse vírus é apenas uma etapa inicial, ele por si só pode ser insuficiente para causar o câncer cervical; já que, para regressão ou progressão das lesões displásicas, outros fatores de risco, como por exemplo: tabagismo, alta paridade, fatores dietéticos e etc., têm um papel importante no desenvolvimento da NIC<sup>2,4</sup>. Pesquisas indicam que alguns nutrientes antioxidantes, como as vitaminas A, E e C, podem inibir a formação de radicais livres e a evolução de lesões malignas no epitélio do colo uterino, atuando como moduladores da resposta imune frente à presença e/ou à persistência da infecção por HPV, impedindo a progressão da NIC e consequentemente o desenvolvimento do câncer cervical<sup>2,4,5</sup>.

Este trabalho de revisão bibliográfica teve como objetivo analisar a associação das vitaminas antioxidantes com a prevenção do câncer do colo uterino, identificando suas ações na prevenção das lesões displásicas.

Dessa forma, pretende-se ampliar os conceitos da terapia oncológica atual e permitir melhores resultados

na prevenção desse tipo de câncer de grande incidência e gravidade na população feminina brasileira<sup>2,4,5</sup>.

## METODOLOGIA

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica realizada através de consulta em bases de dados Pubmed, Lilacs e Medline, selecionando publicações científicas relacionadas às vitaminas antioxidantes e ao câncer do colo uterino, utilizando como palavras-chave: dieta, antioxidante e câncer do colo do útero. Foram selecionados artigos, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, publicados no período compreendido entre 1981 e 2007.

### CARCINOGENESE A PARTIR DO HPV E RADICAIS LIVRES

A relação entre as lesões precursoras, câncer cervical e os radicais livres (RLs) ocorre por ser o principal fator etiológico dessa doença a infecção pelo HPV, que pode provocar alterações benignas ou malignas, pelo efeito carcinogênico de alguns de seus subtipos. Foram identificados, até o momento, mais de 120 tipos de HPV, no entanto, apenas 15 tipos foram considerados como oncogênicos ou alto risco em análise conjunta com resultados de 11 estudos do tipo casos e controles conduzidos em vários países, que incluem os seguintes tipos de HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82<sup>6</sup>. A infecção pelo HPV ocorre primeiro nas células da camada basal dos epitélios através de microlesões. Ao se dividirem, algumas células permanecem na camada basal e outras continuam o processo de diferenciação nas camadas superiores. A carcinogênese pelo HPV resulta da expressão de dois genes virais, E6 e E7, que interferem com a função das proteínas pRb e p53 da célula hospedeira. A proteína p53 está relacionada ao controle do ciclo celular, principalmente pela função de manutenção da integridade do genoma, induzindo a apoptose (morte celular) quando ocorre alguma alteração nuclear. A pRb está envolvida no ciclo celular diretamente na transição das fases G1 para S. A ação dos genes E6 e E7 sobre a p53 e pRb leva à inibição da apoptose e à proliferação celular não programada, o que pode aumentar o risco de células infectadas evoluírem para a malignidade<sup>7</sup>.

A complexidade das alterações morfológicas que ocorrem no epitélio cervical para levar ao processo de carcinogênese depende: da exposição aos vírus HPV, do tipo de vírus HPV envolvido, da persistência do vírus HPV e das condições preexistentes do hospedeiro<sup>7</sup>.

Sendo assim, a progressão tumoral, desde a infecção pelo HPV, está sujeita também a fatores ambientais, como carcinógenos químicos e físicos, ou restritos ao

hospedeiro, tais como: hormônios, resposta imune, herança genética, dieta, entre outros<sup>6</sup>. A produção contínua de radicais livres colabora com o processo de carcinogênese<sup>7</sup>.

Os RLs são definidos como qualquer espécie de existência independente que contém um ou mais elétrons não pareados. São altamente reativos e instáveis, possuindo vida curta. A formação dessas moléculas ocorre naturalmente no organismo de todos os seres vivos, devido à exposição ao oxigênio molecular. São produzidos por modificações químicas de proteínas, lipídios, carboidratos e nucleotídeos, resultando em uma variedade de consequências biológicas, incluindo lesão tecidual, mutação, carcinogênese, comprometimento do sistema imunológico, doenças e morte celular. Uma produção aumentada das espécies reativas de oxigênio (EROs) ou um desequilíbrio entre a disponibilidade dos antioxidantes para neutralizar essas espécies podem conduzir ao chamado estresse oxidativo, em que ocorre aumento das defesas antioxidantes enzimáticas e aumento da produção de radicais livres, o que causa danos e morte celular<sup>7</sup>.

Os mecanismos de defesa antioxidante servem para limitar os danos intracelulares causados pelos RLs e impedir a amplificação do DNA viral e a consequente persistência do HPV, o que pode levar à progressão para lesões displásicas precursoras do câncer no epitélio do colo uterino<sup>8</sup>.

## VITAMINAS ANTIOXIDANTES E PREVENÇÃO DA NEOPLASIA CERVICAL

### *Ação das vitaminas antioxidantes*

Uma ampla definição de antioxidante é: "substâncias que mesmo presentes em baixas concentrações são capazes de atrasar ou inibir as taxas de oxidação"<sup>9</sup>. Os antioxidantes agem nas três linhas de defesa orgânica contra as EROs. A primeira linha, que é a de prevenção, se caracteriza pela proteção contra a formação das substâncias agressoras. A segunda linha é a interceptação, neste estágio os antioxidantes precisam interceptar os RLs, os quais, uma vez formados, iniciam suas atividades destrutivas. A última linha é o reparo, ela ocorre quando a prevenção e a interceptação não foram completamente efetivas e os produtos da destruição pelos RLs estão sendo continuamente formados em baixas quantidades, dessa forma podem se acumular no organismo<sup>9</sup>.

Especificamente neste trabalho, serão discutidos os efeitos das vitaminas antioxidantes na prevenção do câncer do colo uterino, enfatizando que a dieta seja um fator de risco modificável, podendo ser uma estratégia preventiva preliminar eficaz para o câncer cervical<sup>10</sup>.

Estudos epidemiológicos encontraram associação entre as ações de nutrientes e o risco para câncer cervical, com base na ingestão de vitaminas antioxidantes e no *pool* circulante desses nutrientes, que refletem padrões dietéticos. Estudos de revisão com carotenoides (betacaroteno encontrado na cenoura, folhas verde escuras, vegetais de cor amarela e laranja; e o licopeno encontrado no tomate, melancia, mamão e goiaba), vitamina C (encontrada nas frutas cítricas principalmente) e a vitamina E (tocoferóis encontrados nos óleos vegetais) demonstraram que esses podem ser agentes de proteção principalmente nos estágios iniciais da carcinogênese cervical, protegendo contra a persistência e a progressão subsequente de infecções por HPV<sup>4,10</sup>, porém alguns achados em outros estudos foram imprecisos<sup>11,12</sup>.

Estudo caso-controle obteve resultados que sugerem que concentrações séricas maiores de carotenoides e tocoferóis e o consumo de alimentos ricos em carotenoides podem reduzir pela metade o risco para lesões neoplásicas e câncer cervicais, após controle por outros fatores de risco<sup>13</sup>.

Estudos prospectivos têm avaliado os fatores nutricionais associados à eliminação do HPV. Em estudo com universitárias canadenses, observou-se que a ingestão diária de vegetais, quando comparada ao consumo semanal, estava positivamente associada à eliminação do HPV oncogênico (OR:2,5 (1,40-5,00), IC:95%)<sup>14</sup>.

### *Vitamina A*

Vitamina A é um termo genérico utilizado para descrever qualquer composto que possua atividade biológica de retinol: retinol (álcool), retinol (ácido) e os carotenoides. O termo pró-vitamina A é também genérico, e utilizado para descrever os carotenoides que exercem função de vitamina A, os mais comuns e presentes na dieta são alfacaroteno, betacaroteno, licopeno, luteína, zeaxantina e betacriptoxantina<sup>15</sup>.

O betacaroteno é o carotenoide encontrado na natureza com maior poder de formação de vitamina A e é capaz de conferir proteção contra diversos tipos de tumores em animais<sup>16</sup>.

Os retinoides estão envolvidos em numerosos processos fisiológicos, incluindo a diferenciação celular e a apoptose, que é a morte celular programada. Eles inibem o crescimento de células malignas no epitélio escamoso, atuando no crescimento e no controle da diferenciação celular. Além dessas funções, os retinoides são excelentes "varredores" de EROs, protegendo as células dos danos oxidativos<sup>16</sup>.

O ácido retinoico é o mais fisiologicamente ativo. O retinol circula em um complexo com proteína plasmática ligadora de retinol e pré-albumina, essa proteína entrega o retinol aos sítios intracelulares, onde são convertidos a ácido retinoico. A ação de prevenção do câncer cervical se daria pelo poder que o ácido retinoico tem de alterar a expressão genética especificamente em tecidos-alvo como o do colo do útero, a maior limitação é decifrar como o ácido retinoico cumpre essa tarefa<sup>4</sup>. Além disso, os ácidos retinoicos são moduladores potentes do crescimento e da diferenciação epitelial, o que inibe desenvolvimento do HPV, evitando assim o câncer cervical<sup>2</sup>.

Entre as funções dos carotenoides, está a capacidade de inibir a oxidação de compostos pelos peróxidos, sendo também moduladores potentes do crescimento e da diferenciação celular. Eles inibem o crescimento de células malignas no epitélio escamoso do colo uterino e induzem a inibição do desenvolvimento do HPV e consequentemente a evolução das lesões displásicas. Estudo experimental randomizado realizado com 69 mulheres, em que 39 receberam betacaroteno e 30 receberam placebo durante nove meses, evidenciou que concentrações baixas de carotenoides no sangue estão associadas a um risco aumentado de NIC. Os resultados mostraram que a regressão da NIC ocorreu em 33% do grupo do caroteno e no grupo placebo a regressão foi de 20% ( $p < 0,05$ )<sup>2</sup>.

Uma pesquisa realizada com 241 índias americanas do Sudoeste comparou 81 mulheres que apresentavam NIC II e III, com 160 mulheres com epitélio cervical normal e idade entre 18 e 45 anos. Demonstrou uma relação significativa entre níveis baixos de carotenoides sanguíneos e maior risco de NIC II e III (OR=0,39, 95% IC=0,17-0,91) e confirmou também que a ingestão aumentada de carotenoides, vitamina A e retinol está associada com a diminuição de 60% do risco de desenvolvimento de lesões precursoras e câncer cervical. Através de inquérito alimentar dessas índias, foi observado um baixo consumo de frutas e vegetais, o que poderia estar relacionado à baixa concentração sanguínea de carotenoides encontrada nos exames laboratoriais. Esta pesquisa sugere que os carotenoides séricos têm propriedades antioxidantes e podem impedir a ação de radicais livres que induzem danos no DNA e como consequência promover a carcinogênese cervical<sup>17</sup>.

Estudo de caso-controle revelou, através de amostras de sangue, que mulheres com displasia cervical apresentavam níveis mais baixos de betacaroteno quando comparadas com as controles sem displasia, tendo estas um risco significativamente aumentado de displasia cervical (IC 95%, OR 0,28 (0,08-1,01),  $P = 0,05$ )<sup>5</sup>.

Estudo, tendo como caso 748 mulheres latino-americanas portadoras de câncer cervical invasivo e tendo como controle 1.141 mulheres sem doença, demonstrou relação de risco significativamente menor de câncer cervical em mulheres com maior consumo de frutas e vegetais, pois estas tinham níveis elevados de carotenoides sanguíneos. Para o betacaroteno, o risco foi 68% menor (OR= 0,68,  $P=0,02$ ) e para os outros carotenoides o risco foi 61% menor (OR= 0,61,  $P=0,003$ ), o que leva a crer que a dieta pode também ser cofator, associado ao HPV, importante na carcinogênese<sup>18</sup>.

Marshall *et al.*<sup>19</sup> observaram que a frequência do consumo de betacaroteno tem associação negativa com o risco de desenvolver câncer cervical, porém os resultados foram inconsistentes, pois não obtiveram significância por ser um estudo observacional sujeito à coleta de dados errada. Outros estudos relacionando dieta e risco de câncer cervical e lesões precursoras mostram efeito protetor dos carotenoides, porém tanto os resultados das avaliações sanguíneas como o consumo de vitaminas pela dieta são inconsistentes ( $p > 0,02$  e 0,002 e 95% IC)<sup>20</sup>.

Em trabalho de casos e controles, os resultados relativos à associação das concentrações séricas de betacaroteno e licopeno com NIC III foram significantes em análise realizada apenas a mulheres positivas para HPV 16 ou HPV 18. Sugerindo que as maiores concentrações séricas desses micronutrientes podem proteger contra as lesões neoplásicas quando comparadas ao grupo de menores concentrações em análise bruta<sup>11</sup>.

O consumo elevado de carotenoides e vitamina C, presentes nas frutas, foi associado à redução independente e estatisticamente significativa de 50% do risco de persistência da infecção por HPV<sup>21</sup>.

Em estudo recente no Havaí foi verificado que as maiores concentrações séricas de betacaroteno, licopeno e alfatocoferol estavam associadas à eliminação rápida do HPV oncogênico (OR:3,79 (1,59-9,00), IC: 95% e  $P = 0,005$ )<sup>22</sup>.

### Vitamina C

O ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel e antioxidante que reage diretamente com o oxigênio simples, radical hidroxila e radical superóxido, além de regenerar a vitamina E. Além disso, essa vitamina poupa a glutatona peroxidase, que é um importante antioxidante intracelular e cofator enzimático<sup>15</sup>. A vitamina C tem papel importante na manutenção do tecido normal epitelial e na regeneração da epiderme,

além de ter a função de evitar a formação de carcinógenos a partir de compostos precursores, podendo inibir a carcinogênese pelos seguintes mecanismos: alteração da estrutura do carcinógeno, inibição competitiva, prevenção de acesso do carcinógeno ao tecido-alvo por estabilidade crescente da membrana<sup>23</sup>.

Tem sido constatado em pesquisas que vários grupos de pacientes com câncer têm realmente deficiência de vitamina C<sup>5</sup>.

Em um estudo caso-controle foi avaliada a associação entre a deficiência dessa vitamina e a displasia cervical, no qual se comparou a quantidade de vitamina C da dieta de 87 mulheres com displasia cervical com as sem displasia. O resultado revelou que mulheres que consumiram menos de 30mg de vitamina C por dia eram dez vezes mais susceptíveis à displasia que as que consumiram mais de 30mg de vitamina C<sup>5</sup>. Outro estudo caso-controle, tendo amostra de 169 mulheres, sendo 87 casos e 82 controles, observou, através de recordatório alimentar 24 horas de três dias, que o consumo de vitamina C era significativamente maior ( $p < 0,01$ ) entre controles (107mg) comparado com os casos (80mg). Vinte e nove por cento dos casos e 3% dos controles tiveram o consumo menor que 50% da recomendação diária de vitamina C, tendo relação com maior risco de displasia cervical, porém essa relação não apresentou significância estatística<sup>24</sup>.

Análises laboratoriais indicam que níveis mais baixos de vitamina C do soro eram mais comuns em pacientes com câncer cervical que os controles. Verificou através de pesquisa observacional que a progressão do HPV à NIC está associada à baixa ingestão de vitamina C<sup>25</sup>; porém outro estudo observacional obteve resultado inconsistente quanto à prevenção do câncer do colo uterino com vitamina C<sup>2</sup>.

### *Vitamina E*

A família de vitaminas lipossolúveis E é composta pelos tocoferóis (alfa, beta, gama, os deltatocoferóis) e os tocotrienóis, todos com provável atividade antioxidante. Essa função exercida por meio da inibição da peroxidação lipídica protege a integridade das membranas biológicas<sup>15</sup>.

A vitamina E é outro antioxidante dietético de grande importância, e sua forma mais ativa biologicamente é o alfatocoferol. Sua função como antioxidante é proteger os tecidos adiposos do ataque de RLs, como por exemplo, a formação de radicais peróxidos a partir de ácidos graxos poli-insaturados nas membranas

fosfolipídicas. A vitamina E é capaz de inibir o crescimento das células malignas. Ela impede que as células tumorais continuem o ciclo celular, interrompendo-o na fase G1 e conduzindo à apoptose. Em estados de deficiência dessa vitamina, os danos celulares causados pela produção de RLs pelo tumor causam peroxidação lipídica e destruição celular<sup>26</sup>.

Em um estudo multicêntrico, que analisou 1.995 mulheres com infecção por HPV, avaliou-se a associação de concentrações de micronutrientes e o risco da persistência de infecção viral. Foi observado menos infecção nas pacientes com concentrações plasmáticas maiores de alfatocoferol, concluindo maior capacidade de eliminar a infecção por HPV nessas mulheres<sup>27</sup>.

A infecção persistente do HPV é o fator de risco principal para a progressão da NIC, porém são necessários cofatores para contribuir para que esse vírus progrida ao câncer cervical. Sendo assim, foi realizado um estudo que associou a concentração sanguínea de carotenoides e alfatocoferol e a persistência do HPV com o consumo alimentar, tendo como casos 185 mulheres com infecção persistente de HPV e como controles 248 mulheres com infecção por HPV sem persistência, o qual mostrou que as concentrações sanguíneas do alfatocoferol e do betacaroteno eram 24% ( $p < 0,05$ ) mais baixas em mulheres com HPV persistente, mostrando que essas vitaminas antioxidantes podem ser agentes de proteção, principalmente nos estágios iniciais de carcinogênese, contra a persistência e progressão subsequente do HPV<sup>4</sup>; porém outros estudos não acharam relação entre a ação da vitamina E e a prevenção do câncer do colo uterino, assim como suas lesões precursoras. Por se tratar de pesquisas observacionais com coleta de dados somente através de questionários e recordatório alimentar, os resultados foram inconsistentes para afirmar um efeito protetor do alfatocoferol em mulheres com NIC e câncer do colo uterino<sup>2,5</sup>.

### CONCLUSÃO

A relação entre os fatores nutricionais e o desenvolvimento de neoplasia do colo do útero é complexa, em razão dos múltiplos fatores etiológicos e inúmeros fatores de riscos envolvidos na gênese e no desenvolvimento desse tumor. As vitaminas antioxidantes têm importante papel na prevenção do câncer do colo uterino.

Evidências mostram que a vitamina A inibe a promoção tumoral através da capacidade dos carotenoides em inibir a oxidação de compostos pelos

peróxidos, sendo também moduladores potentes da diferenciação celular, o que confere proteção para inibir o crescimento de células malignas no colo do útero e consequente desenvolvimento do HPV. Além disso, o ácido retinoico tem o poder de alterar a expressão genética especificamente em tecidos-alvo como o do colo uterino, conferindo a ação preventiva da progressão da NIC e desenvolvimento do câncer cervical.

As vitaminas C e E garantem um efeito protetor, devido ao fato de serem antioxidantes e de terem funções essenciais como a de evitar a formação de carcinógenos a partir de compostos precursores, conferindo manutenção da integridade e regeneração da epiderme, além de aumentar a imunidade.

Estudos sugerem que concentrações séricas maiores de carotenoides, vitamina C e tocoferóis e o consumo de alimentos ricos nesses nutrientes, principalmente em carotenoides podem reduzir pela metade o risco de lesões displásicas evoluírem para o câncer cervical. Sendo assim, estimular a alimentação saudável com incentivo ao consumo de verduras, legumes e frutas, deve ser considerada uma medida de prevenção e controle do câncer cervical; porém, apesar de tão promissores, os resultados provenientes da investigação nutricional com antioxidantes aplicada ao paciente oncológico ainda são reduzidos, se for levado em consideração a grande possibilidade de combinações entre esses nutrientes. Além disso, essa terapia é ainda muito pouco empregada no tratamento de pacientes oncológicos no Brasil. A alimentação equilibrada tem papel importante na prevenção do câncer do colo do útero, porém são necessários maiores estudos para propor recomendações nutricionais específicas para a prevenção desta patologia.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.**

## REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2004. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
- Marshall K. Cervical dysplasia: early intervention. *Altern Med Rev* 2003; 8: 156-66.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). O câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2005.
- Giuliano A. The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition* 2000; 16: 570-73.
- Palan P. Getting your cells in line. Prevention's healing with vitamins: cervical dysplasia. *Cancer Treat Res* 2003; 10: 153-8.
- Nicolau P. Câncer do colo do útero, endométrio e ovário. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 259-61.
- Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993; 215: 213-1.
- Kong Q, Lillehei KO. Antioxidant inhibitors for cancer. *Med Hypotheses* 1998; 51: 405-9.
- Rock CL, Michael CW, Reynolds RK, Ruffin MT. Prevention of cervix cancer *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000 Mar;33(3):169-85
- Block MD, Jerome B, Seteven MS. Clinical evidence supporting cancer risk reduction with antioxidants and implications for diet supplementation. *The journal of the American Nutraceutical Association : JANA* 2000; 3: 6-16.
- Federico MHH, Shitcovsky IML. Vitaminas e câncer. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 191-4.
- Muindi JRF. Retinoids in clinical cancer therapy. *Cancer Treat Res* 1996; 86: 305-42.
- Schiff MA, Patterson RE, Baumgarther RN, Masuk M, Asselt-King LV, Wheeler CM et al. Serum carotenoids and risk of cervical intraepithelial neoplasia in Southwestern American Indian Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(11): 1219-22.
- Nagata C, Shimizu H, Yoshikawa H, Noda K, Nozama S, Yajima A et al. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case control study in Japan. *Br J Cancer* 1999; 81: 1234 -37.
- Potischman N, Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Gaitan E et al. A case control study of nutrient status and invasive cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1335-46.
- Ziegler RG, Jones CJ, Brinton LA, Norman SA, Mallin K e Levine RS. Diet and the risk of in situ cervical cancer among white women in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 432-45.
- Bowen PE, Davis FG, Van Eenwyk J. Dietary and serum carotenoids and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1991; 48: 34-8.
- Lippman SM, Kessler JF, Meysken FLJ. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. Part II. *Cancer Treat Res* 1987; 71: 493-514.
- Cameron E, Pauling L, Leibowitz B. Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Res* 1979; 39: 663-81.
- Wattenberg LW. Inhibition of chemical carcinogenesis. *Int J Cancer* 1978; 60: 11-8.
- Steinments KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer: mechanisms cancer causes control. *Nutrition* 1999; 2: 427-42.
- Girija R, Lakshmi K. Serum carotene, vitamin A and vitamin C levels in breast cancer and cancer of the uterine cervix. *Nutr Cancer* 1996; 25: 173 -77.
- Anthony HM, Schorah CJ. Severe hypovitaminosis C in cancer patients: the utilization of vitamin C in surgical

- repair and lymphocyte-related host resistance. *Br J Cancer* 1992; 46: 354-9.
24. Lanson DW, Brignall MS. Antioxidant in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Altern Med Rev* 1999; 4: 304-29.
25. Goodman M, Chuing L, Hernandez B, et al. Serum micronutrients concentrations and cervical human papillomavirus persistence. In: *Proceedings of the 21th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop*. México, 2004. p.20-6.

### **Abstract**

Cervix cancer is the third most frequent malignancy among women, although it presents one of the highest prevention and cure possibilities if early detected and appropriately treated. Its main etiological factor is the human papillomavirus (HPV) that induces cervix epithelium lesions, which can turn into precursor lesions or even invasive tumor. The dietetic factors play a major role as co-factors in the development of cervical intraepithelial neoplasm (CIN) and consequently of the cervix cancer. The main goal of this review study is to analyze the association of antioxidant vitamins and cervix cancer prevention, identify beneficial nutrients and its participation in the displasic lesions prevention. The antioxidant vitamins, such as vitamin A, C and E, present some beneficial properties in the prevention of the cervix cancer, especially in early stages of cervical carcinogenesis. Vitamin A, through carotenoids, has the capacity to inhibit the free radicals formation, and is also a powerful modulator of cellular differentiation, which protects against HPV development. Vitamins C and E can prevent carcinogens formation and can also improve immunity. Therefore, the nutritional therapy based on the use of antioxidant nutrients can be a preventive strategy for cervix cancer; this can give a new dimension to present oncological therapy, and allow better results in the management of this disease.

**Key words:** Uterine Cervical Neoplasms/Etiology; Uterine Cervical Neoplasms/Prevention & Control; Papillomavirus Infections; Nutrition Therapy; Antioxidants; Review

### **Resumen**

El cáncer de cuello uterino es la tercera neoplasia maligna más frecuente en las mujeres, sin embargo tiene uno de los más altos potenciales para la prevención y la cura si se detecta a tiempo y se trata adecuadamente. El principal factor etiológico de este cáncer es el Virus del Papiloma Humano (VPH) que induce lesiones en el epitelio cervical, con riesgo de desarrollar lesiones precursoras y neoplasia invasiva. Los factores dietéticos tienen un papel importante como cofactores en el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y consecuentemente del cáncer cervical. Este trabajo de revisión bibliográfica tiene por objeto analizar la asociación entre las vitaminas antioxidantes y la prevención del cáncer de cuello uterino, identificando sus acciones en la prevención de las lesiones displásicas. El suministro de vitaminas antioxidantes como las A, C y E muestra beneficios en la prevención del cáncer de cuello uterino, principalmente en las fases iniciales de la carcinogénesis cervical. La Vitamina A, a través de los carotenoides, es capaz de inhibir la formación de radicales libres, siendo también potentes moduladores de la diferenciación celular, lo que concede protección para inhibir el desarrollo del VPH. Las Vitaminas C y E pueden evitar la formación de carcinógenos, además de aumentar la inmunidad. Por lo tanto, la terapia nutricional, basada en la utilización de nutrientes antioxidantes, puede ser una estrategia preventiva para el cáncer del cuello uterino y, por tanto, ampliar los conceptos de la terapia oncológica actual, lo que permitirá mejores resultados en cuanto al control de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Neoplasias del Cuello Uterino/Etiología; Neoplasias del Cuello Uterino /Prevención & Control; Infecciones por Papillomavirus; Terapia Nutricional; Antioxidantes; Revisión