

# O Papel dos Alimentos Funcionais na Prevenção e Controle do Câncer de Mama

## *The Role of the Functional Foods on Prevention and Control of the Breast Cancer*

Patricia de Carvalho Padilha<sup>1</sup>, Rosilene de Lima Pinheiro<sup>2</sup>

### **Resumo**

O câncer de mama figura como uma das maiores causas de morbi-mortalidade em todo o mundo e, no Brasil apresenta-se como a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres, assim como a principal causa de morte por câncer. Diversos esforços vêm sendo realizados a fim de identificar os determinantes do câncer de mama, assim como os fatores protetores, e a abordagem terapêutica adequada. A literatura sugere que os fatores dietéticos podem contribuir para a carcinogênese mamária, portanto, a progressão e controle desta doença parecem estar relacionados a hábitos alimentares, consumo de gorduras, carnes, produtos lácteos, frutas e vegetais, fibras, fitoestrógenos e outros componentes dietéticos. A importância da dieta na abordagem ao câncer de mama já é reconhecida, entretanto, os componentes alimentares quimiopreventivos necessitam ser mais bem fundamentados. Portanto, este trabalho teve por objetivo investigar, na literatura, o papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle deste tipo de neoplasia. A quimioprevenção, por meio dos alimentos funcionais, emerge como um promissor instrumento no controle do câncer de mama, através de prováveis mecanismos de ação anticarcinogênicos, antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-hormonais, antiangiogênicos, dentre outros, embora as evidências científicas sejam controversas, e fracamente sustentadas por estudos epidemiológicos. Dentre os compostos alimentares estudados por sua ação quimiopreventiva no câncer de mama, os principais são: o ácido linoléico conjugado (CLA), os ácidos graxos poliinsaturados n-3, os fitoquímicos (isoflavonas, lignanas e outros compostos não-nutrientes), vitaminas e minerais. As pesquisas nesta área devem ser estimuladas, uma vez reconhecida a necessidade do esclarecimento sobre os mecanismos de ação destas substâncias alimentares.

**Palavras-chave:** Neoplasias mamárias; Nutrição; Quimioprevenção; Alimentos funcionais.

<sup>1</sup> Nutricionista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ. Especialista em Nutrição Oncológica pelo Instituto Nacional de Câncer. Especialista em Terapia Nutricional pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Membro do Comitê de Nutrição da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral - Capítulo RJ

<sup>2</sup> Nutricionista do Instituto Nacional de Câncer/ HCIII. Membro do Comitê de Ensino do Instituto Nacional de Câncer. Especialista em Nutrição Oncológica pelo Instituto Nacional de Câncer. Responsável pelo Comitê de Nutrição da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral - Capítulo RJ

Trabalho de Conclusão do Curso de Nutrição Oncológica do Instituto Nacional de Câncer

Endereço para correspondência: P.C.P. - Rua Gramado, 475/202 Bloco C - Campo Grande - CEP: 23050-090. Rio de Janeiro- RJ. E-mail: patricia\_padilha@bol.com.br

**Abstract**

Breast cancer is one of the main causes of morbidity and mortality all over the world, and in Brazil it is showed as the malignant neoplasm most incident among women, such as the main cause of death by cancer. Many efforts have been recognized to identify the determinants of breast cancer, such as protector factors, and adequate therapeutic approaches. Literature proposes that dietary factors may account for mammary carcinogenesis therefore progression and control of this disease may be connected with people's diet, consumption of fat, meat, dairy products, fruit and vegetables, fibers, phytoestrogens, and other dietary compounds. The importance of diet on breast cancer is recognized, although chemopreventive food compounds must be more studied. This study aimed to investigate, in the literature, the role of functional foods on prevention and control of this kind of neoplasm. Chemoprevention with functional food emerges as an important strategy to breast cancer prevention and control, suggesting mechanisms of anti-carcinogenic, anti-oxidants, anti-inflammatory, anti-hormonal, anti-angiogenic spectrum among others, although scientific evidences are controversial and weakly supported by epidemiological studies. The most studied cancer preventive food compounds related to breast cancer are conjugated linoleic acid (CLA), polyunsaturated fat acid n-3, phytochemicals (isoflavones, lignans and other non-nutrients compounds), vitamins and minerals. Researches about it should be stimulated, considering the fact that it is necessary to know more about these food substances.

**Key words:** Breast neoplasms; Nutrition; Chemoprevention; Functional foods.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama feminino emerge como uma doença de importância cada vez maior em todas as partes do mundo, por sua frequência elevada e, principalmente, pela dimensão do problema, enfatizando a situação atual de morbidade e mortalidade da doença<sup>1,2,3</sup>.

No Brasil, o câncer de mama figura como o mais frequente tipo de neoplasia em incidência e mortalidade, entre mulheres<sup>2,3</sup>. Assim, uma vez reconhecida a elevada incidência e mortalidade do câncer de mama, a prevenção, assim como o controle deste, são de grande relevância, representando um importante problema de saúde pública<sup>2</sup>.

O enfoque ao câncer de mama, na abordagem às neoplasias malignas, justifica a realização de inúmeras pesquisas acerca de sua epidemiologia, fatores de risco, etiologia, métodos diagnósticos e, especialmente, sobre os fatores protetores e a abordagem terapêutica<sup>2</sup>.

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, destacam-se os aspectos ambientais, nos quais os fatores dietéticos são potencialmente importantes<sup>1</sup>. A literatura reconhece que os fatores dietéticos representam cerca de 30% das causas de câncer, sendo somente superado pelo tabaco, como fator de risco prevenível<sup>4</sup>.

Portanto, a gênese e progressão do câncer de mama parecem estar extremamente relacionadas a hábitos alimentares, consumo de gorduras, carnes, produtos lácteos, frutas, vegetais, fibras, fitoestrógenos, e outros

componentes dietéticos<sup>5,6,7</sup>.

Dados epidemiológicos e experimentais, que demonstram uma associação entre dieta e risco de câncer, destacam certos componentes que têm uma função quimiopreventiva, como alguns alimentos funcionais, em especial no câncer de mama<sup>8,9</sup>.

Considerando-se a relevância do tema, este estudo teve como objetivo principal investigar na literatura o papel dos alimentos funcionais no controle e prevenção do câncer de mama, assim como analisar a utilização destes, e descrever seus principais mecanismos de ação.

## METODOLOGIA

O presente artigo consiste em uma revisão do conhecimento disponível na literatura sobre o tema, utilizando-se os termos: quimioprevenção, alimentos funcionais, nutrição e câncer de mama. Foram encontrados mais de 5000 referências nas bases de dados *Medline* e *Lilacs*, porém optou-se preferencialmente pelos artigos dos últimos 10 anos, de língua portuguesa e inglesa, e com ênfase para trabalhos epidemiológicos e estudos experimentais. Analisaram-se ainda manuais do Ministério da Saúde e livros acadêmicos.

## ALIMENTOS FUNCIONAIS

O binômio dieta-saúde representa um novo paradigma no estudo dos alimentos<sup>9,10,11</sup>. Neste contexto, surge a compreensão de que a alimentação adequada exerce um papel além do que fornecer energia e

nutrientes essenciais, enfatizando também a importância dos constituintes não-nutrientes, que em associação, são identificados pela promoção de efeitos fisiológicos benéficos, podendo prevenir ou retardar doenças tais como as cardiovasculares, câncer, infecções intestinais, obesidade, dentre outras<sup>10,11</sup>.

Deste modo, os alimentos que contêm estas propriedades são denominados alimentos funcionais, nutracêuticos, alimentos planejados e outros sinônimos correlatos. Entretanto, o termo que melhor se adequa à categoria de alimentos fisiologicamente ativos é alimentos funcionais, considerando que "cêutico" recorda medicamentos e "planejados" sugere artificial ou sintético<sup>10</sup>.

O conceito de alimentos funcionais é amplo, e defende a suposição de que a dieta pode controlar e modular as variadas funções orgânicas, contribuindo para a manutenção da saúde e reduzindo o risco de acometimentos por morbidades<sup>11</sup>.

Atualmente, o efeito funcional de um alimento abrange não somente aqueles que, além do enfoque nutricional, exercem ações promotoras para o bom funcionamento do organismo, mas qualquer alimento ou ingredientes alimentares benéficos para o funcionamento orgânico<sup>11</sup>.

A literatura referencia alguns critérios estabelecidos para determinação de um alimento funcional, tais como: exercer ação metabólica ou fisiológica que contribua para a saúde física e para a diminuição de morbidades crônicas; integrar a alimentação usual; os efeitos positivos devem ser obtidos em quantidades não tóxicas, perdurando mesmo após suspensão de sua ingestão; e, por fim, os alimentos funcionais não são destinados ao tratamento ou cura das doenças<sup>11</sup>.

Os principais alimentos funcionais são: fibras, ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 (n-3), fitoquímicos, peptídeos ativos (arginina e glutamina), prebióticos (inulina e oligofrutose ou frutooligosacarídeo), e os probióticos (lactobacilos acidófilos, casei, bulgárico e lactis)<sup>11</sup>.

A ciência dos alimentos funcionais, apesar de bastante estudada e evidenciada sua relevância clínica, ainda requer investimentos científicos para melhor esclarecimento dos seus princípios ativos e/ou efeito funcional de alguns de seus componentes bioativos<sup>11</sup>.

## QUIMIOPREVENÇÃO NO CÂNCER DE MAMA

Recentemente uma atenção maior vem sendo direcionada à prevenção, visando reduzir a incidência e mortalidade por câncer<sup>8,9</sup>. Deste modo, estratégias preventivas podem ser mais eficazes, pois a grande maioria dos tipos de neoplasia maligna está relacionada a fatores de risco preveníveis, entre eles os fatores

dietéticos<sup>9</sup>.

Dentre as principais estratégias preventivas destaca-se a quimioprevenção, que surge como uma opção terapêutica, podendo prevenir, interromper, ou reverter a gênese do câncer<sup>9</sup>.

Neste contexto, entre as prioridades desta área de pesquisa emergem a prevenção do câncer de mama, e a utilização de alimentos funcionais como compostos quimiopreventivos<sup>8</sup>. Entretanto, a quimioprevenção com suplementos dietéticos, vitaminas e minerais, e substâncias não-nutrientes, os fitoquímicos, atuam potencialmente com mecanismos de ação anticarcinogênicos, como os antioxidantes, antiinflamatórios, anti-hormonais, antiangiogênicos, dentre outros<sup>4,8,9</sup>.

A literatura é unânime ao destacar a importância da intervenção dietética na prevenção e recorrência da neoplasia mamária<sup>12</sup>. Dietas baseadas no consumo de frutas, vegetais, grãos integrais e outras plantas parecem atuar na prevenção e controle, minimizando o impacto do acometimento por esta patologia, em decorrência de muitos compostos fitoquímicos, nutrientes ou não-nutrientes, que são excelentes agentes quimiopreventivos, frequentemente encontrados nestes alimentos<sup>7</sup>.

Rock e Demark-Wahnefried, em uma revisão de evidências relacionando nutrição e sobrevida após diagnóstico de câncer de mama, enfatizam os efeitos benéficos dos fitoquímicos presentes na dieta, através das atividades antioxidantes e sobre os hormônios gonadais, na diminuição do risco de progressão deste tipo de câncer<sup>13</sup>.

As perspectivas futuras apontam para a recomendação de um plano dietético específico, destacando a importância dos compostos quimiopreventivos, ou seja, biologicamente ativos, presentes nos vegetais, que atuam na probabilidade de reduzir o número de casos novos e de reincidência da doença. São necessários estudos clínicos randomizados que possam contribuir significativamente para o entendimento dos mecanismos envolvidos na quimioprevenção, através dos compostos dietéticos, no câncer de mama<sup>8,12,13</sup>.

## ALIMENTOS FUNCIONAIS NO CÂNCER DE MAMA

Os agentes quimiopreventivos encontrados nos alimentos funcionais podem ser utilizados objetivando um potente efeito preventivo, com múltiplos mecanismos de ação, bloqueando a carcinogênese<sup>9</sup>. Na abordagem ao câncer de mama merecem destaque os ácidos graxos poliinsaturado ômega 3 (n-3) e linoléico conjugado, as fibras, algumas vitaminas e minerais, e os fitoquímicos.

### *Ômega 3 (n-3)*

Evidências científicas sugerem o papel promotor da gordura dietética no desenvolvimento do câncer de mama e correlacionam o consumo excessivo de gordura com o aumento dos índices desta neoplasia, especialmente na pós-menopausa<sup>6,14</sup>, onde há maior correlação entre o teor de gordura da dieta e os níveis séricos de estradiol<sup>15</sup>.

A maioria dos estudos sugere que a associação entre câncer de mama e gordura é mais dependente do tipo de gordura consumida do que da ingestão total desta<sup>16,17</sup>.

Contrapondo os fortes achados acerca do papel promocional da gordura dietética na gênese dos tumores mamários, estudos experimentais têm indicado que os ácidos graxos poliinsaturados n-3, incluindo os ácidos graxos a-linolênico, inibem a formação do câncer de mama, assim como as metástases<sup>16,17,18</sup>.

Considerando a variação entre o consumo de alimentos fontes de gordura entre os diversos países, nota-se uma tendência à redução das taxas de incidência de neoplasia mamária naqueles cujo consumo de fontes de n-3, em especial, o óleo de peixe, são elevados, como nos países asiáticos<sup>14,15</sup>.

Maillard et al. realizaram um estudo caso-controle, que avaliou a composição dos ácidos graxos no tecido adiposo mamário de 241 mulheres com carcinoma mamário não-metastático e de 88 pacientes com doença mamária benigna, a fim de investigar a hipótese de que os ácidos graxos n-3 protegem contra o câncer de mama. Como resultado, encontrou-se uma relação inversa entre risco de câncer de mama e os níveis de ácidos graxos n-3 no tecido adiposo mamário (RR=0,39; IC 95% 0,19-0,78; p=0,01). Portanto, o estudo evidenciou um efeito protetor dos ácidos graxos n-3 sobre o risco de neoplasia mamária, e ressaltou o papel da razão n-3/n-6 neste tipo de neoplasia<sup>16</sup>.

Dados de outro estudo caso-controle conduzido na França explorou a hipótese de que o ácido  $\alpha$ -linolênico seria capaz de inibir o câncer de mama; usando o tecido mamário como biomarcador do perfil qualitativo de ingestão de ácidos graxos poliinsaturados, encontrou resultados semelhantes<sup>19</sup>, sendo o risco relativo de câncer de mama nas mulheres com alta quantidade de  $\alpha$ -linolênico no tecido adiposo mamário de 0,36 (IC 95% 0,12-1,02; valor de "p" = 0,026).

A hipótese preferida para estabelecer a relação das gorduras dietéticas com a carcinogênese mamária é o metabolismo dos ácidos graxos poliinsaturados<sup>20</sup>, que apresentam um papel importante na abordagem às doenças neoplásicas<sup>21</sup>.

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega 6 (n-6) são

convertidos a ácido araquidônico, que é precursor da síntese de eicosanóides, denominados da série par, ou seja, as prostaglandinas<sup>2</sup>, leucotrienos<sup>4</sup>, e tromboxanos A<sup>21</sup>, cujas ações como importantes mediadores bioquímicos envolvidos na infecção, inflamação, lesão tecidual, modulação do sistema imune, e agregação plaquetária, estão diretamente ligadas ao desenvolvimento, crescimento e metástases tumorais<sup>14</sup>.

Em contraste, os ácidos graxos poliinsaturados n-3 são convertidos em ácidos eicosapentaenóico (EPA) e decosaexaenóico (DHA), que são precursores dos mediadores químicos, denominados prostaglandinas da série 3, leucotrienos da série 5, e tromboxanos A<sup>21</sup>.

O EPA e o DHA bloqueiam a reação da desaturase, o primeiro passo para conversão de ácido graxo poliinsaturado linoléico (n-6) a eicosanóides da série par, responsável por mediar diversas funções, incluindo a proliferação celular, função imune, invasividade e metástase do tumor<sup>14,22</sup>.

Os ácidos graxos poliinsaturados são reconhecidos como importantes constituintes da membrana celular. Deste modo, o EPA e o DHA competem com os ácidos graxos n-6, impedindo a incorporação deste à membrana fosfolipídica, e sua conversão a eicosanóides da série par, exercendo um efeito inibidor da proliferação celular em linhagens de células cancerígenas do tecido mamário<sup>23</sup>.

Finalizando, as evidências acerca do papel protetor dos ácidos graxos n-3 no câncer de mama merecem ser mais bem estudadas, especialmente com abordagens metodológicas adequadas, assim como os seus mecanismos de ação, a fim de buscar compreender melhor o papel destes ácidos graxos na carcinogênese mamária<sup>16,19,20</sup>.

### *Ácido Linoléico Conjugado (CLA)*

O ácido linoléico conjugado (CLA) vem sendo recentemente estudado, reconhecido como um componente essencial para a boa saúde<sup>24</sup>.

A literatura propõe que a atividade anticarcinogênica do CLA é evidente nas três fases da carcinogênese - iniciação, promoção e progressão<sup>25</sup>.

A atividade anticarcinogênica do CLA na neoplasia mamária é evidenciada por inúmeros estudos experimentais<sup>25,26,27,28</sup>, e experimentos *in vitro* demonstraram que concentrações fisiológicas deste ácido graxo inibem o crescimento de células neoplásicas de mama de maneira dose-dependente<sup>26,28</sup>.

Durgam e Fernandes sugerem que o efeito do CLA no câncer de mama é decorrente de sua ação inibidora no crescimento de células mamárias denominadas

receptoras de estrogênio positivas, ou seja, relacionada ao sistema de resposta estrogênica<sup>29</sup>.

As propriedades antitumorígenicas do CLA na neoplasia da mama relacionadas em modelos animais e em culturas teciduais não puderam ser confirmadas em um estudo prospectivo de coorte, incluindo mulheres com idades variando entre 55-69 anos, acompanhadas por pouco mais de 6 anos<sup>25</sup>.

Os possíveis mecanismos responsáveis pela inibição da carcinogênese pelo CLA incluem: a redução da proliferação celular, alteração nos componentes do ciclo celular, e mediação na inibição da apoptose. Além disso, o CLA modula marcadores do sistema imune e a formação de eicosanóides, atuando no metabolismo lipídico e na expressão genética<sup>30</sup>.

Certamente, o avanço das pesquisas abordando o CLA como possível mediador da tumorigênese mamária, especialmente através de estudos epidemiológicos, é necessário para esclarecer o seu papel na prevenção e controle desta neoplasia<sup>30</sup>.

### *Fibras*

Atualmente, inúmeras publicações têm levantado o papel da fibra na redução do risco de câncer de mama<sup>6,31</sup>, sugerindo que um aumento do consumo de fibras, ou seja, frutas, vegetais e grãos integrais, podem reduzir o risco deste tipo de câncer<sup>32</sup>.

Muitos possíveis mecanismos de ação têm sido sugeridos, sendo o mais provável o que envolve a redução de estrogênios bioativos no sangue. É fato que dietas ricas em fibras estão associadas com a alteração da flora colônica, atuando na regulação da recirculação enterohepática de estrogênios, de tal forma que a quantidade de estrogênio excretado é aumentada<sup>31</sup>.

Mecanismos alternativos ressaltam a importância de outros constituintes da fibra, como o fitato (inositol-6-fosfato), que merece ter sua ação anticarcinogênica investigada, visto que há diversas evidências acerca da variedade de efeitos biologicamente significantes, na tumorigênese quimicamente induzida<sup>31</sup>.

Dados epidemiológicos muitas vezes não corroboram com os dados experimentais. Talvez tal fato decorra da dificuldade na quantificação da ingestão de fibras, em decorrência dos falhos instrumentos para avaliação do consumo alimentar. Além disso, pesquisas em humanos, envolvendo o uso de hormônios, são complicadas devido a grande variabilidade hormonal inerente às mulheres na pré-menopausa, e a difícil mensuração nas mulheres pós-menopausa, onde a concentração de estrogênio é reduzida<sup>31,32</sup>.

A hipótese de que o aumento do consumo de fibra

dietética pode reduzir o risco de câncer de mama necessita ser mais bem compreendida e testada<sup>32</sup>.

### *Vitaminas e Minerais*

Entre os micronutrientes mais investigados por sua atuação quimiopreventiva na carcinogênese mamária é importante ressaltar as vitaminas antioxidantes, ou seja, as vitaminas A, C e E<sup>5,6,21</sup>, assim como o folato<sup>33</sup>, e o selênio<sup>6,34</sup>.

Alguns estudos epidemiológicos são convincentes ao demonstrarem que mulheres com uma dieta rica em frutas e vegetais têm um risco reduzido de desenvolverem câncer de mama<sup>35</sup>. Entretanto, é ainda bastante questionável se a aparente proteção de determinados micronutrientes pode ser parcialmente explicada pelo consumo de frutas e vegetais, cuja ação protetora contra a carcinogênese mamária tem sido evidenciada<sup>33</sup>.

Uma das ações das vitaminas e minerais é a defesa contra as espécies reativas de oxigênio, que são responsáveis por danos ao DNA, regulação da diferenciação celular e, conseqüentemente, inibição do crescimento de células mamárias cancerígenas<sup>6</sup>.

Considerando a vitamina A, o mecanismo envolvido na carcinogênese é incerto, porém, sua ação parece ser reconhecida bloqueando a fase inicial e a promoção da tumorigênese mamária, assim como atuando na regulação da diferenciação celular, prevenindo um aumento de células com características de malignidade<sup>22</sup>.

Terry et al. realizaram um estudo coorte que não suportou a associação entre a ingestão de alguns tipos de carotenóides ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno,  $\beta$ -cryptoxantina, licopeno, e luteína + zeaxantina) e o risco de câncer de mama, mas levanta a escassez de estudos, e a necessidade de se estudar a diversidade de carotenóides<sup>36</sup>.

Assim, delimitando o papel da vitamina A no câncer de mama, é pertinente destacar outras propriedades antimutagênicas e anticarcinogênicas de seus precursores, os carotenóides. Por exemplo, a luteína e o  $\alpha$ -caroteno podem inibir a atividade do citocromo P450, um ativador de pró-carcinogênes, e a  $\beta$ -cryptoxantina parece estimular a expressão de RB, um gen supressor tumoral e p73, gen relacionado à p53<sup>36</sup>.

A vitamina E é também um potente antioxidante, sendo reconhecida por reduzir a incidência de tumores mamários induzidos experimentalmente<sup>22</sup>.

O  $\alpha$ -tocoferol representa a forma da vitamina E com maior poder antioxidante e amplamente distribuída no organismo, apresentando uma importante proteção contra a peroxidação lipídica nas membranas celulares<sup>37</sup>. Entretanto, não há um consenso entre os estudos

experimentais e epidemiológicos, mas sugere-se um efeito potencial da ação antioxidante desta vitamina relacionada a dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados, e alguns estudos investigando o papel protetor dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 associam vitamina E como um suplemento antioxidante<sup>22</sup>.

A vitamina C (ácido ascórbico) tem seu possível mecanismo de ação como bloqueador da carcinogênese mamária também baseado na defesa antioxidante<sup>6</sup>.

Certamente, os dados de estudos científicos são poucos e controversos<sup>6</sup>, porém uma metanálise que avaliou o risco relativo de câncer de mama em 26 publicações, de 1982 a 1997, evidenciou uma relação inversa entre o consumo de vitamina C e risco relativo deste tipo de neoplasia (RR= 0,80; IC95% 0,68-0,95; p=0,02)<sup>35</sup>.

Dentre os minerais supostamente envolvidos na redução do câncer de mama, o selênio é apontado como um importante componente da enzima antioxidante glutatona peroxidase<sup>6,15</sup>, inibindo diretamente a proliferação de células epiteliais pela degradação da matriz, o que resulta na inibição da angiogênese, evento obrigatório para o desenvolvimento tumoral<sup>15</sup>.

A relação entre o folato e o risco de câncer de mama também vem sendo bastante estudada, em especial, sua interação com o álcool, uma vez que o consumo de álcool pode aumentar os requerimentos deste micronutriente<sup>33</sup>.

O folato está envolvido na síntese e metilação do DNA, sendo proposta a hipótese de que altas doses deste nutriente podem reduzir o risco de vários tipos de cânceres, incluindo o câncer de mama<sup>37</sup>.

Os mecanismos pelos quais a deficiência de folato pode influenciar o processo de carcinogênese são: redução da metilação de DNA, que aumenta as taxas de mutações através da instabilidade genômica, pois a metilação é um importante modulador da expressão genética; aumento dos erros na replicação de DNA; e hipermetilação de genes de reparo de DNA ou supressores tumorais, conduzindo ao desenvolvimento do câncer<sup>38</sup>.

Shrubsole et al. encontraram uma associação inversa entre o risco de câncer de mama e o consumo de folato na dieta (RR= 0,71; IC95% 0,56-0,92). Porém, o resultado mais expressivo foi encontrado entre as pacientes que ingeriam altas doses de co-fatores de folato, como a metionina, vitamina B6 e B12, demonstrando a ação protetora do folato na neoplasia mamária, e que seus co-fatores podem contribuir para esse papel<sup>38</sup>.

Em um trabalho com avaliação da utilização de megadoses de vitaminas entre mulheres em tratamento de

câncer de mama não-metastático, comparadas a mulheres com o mesmo diagnóstico e mesma proposta terapêutica, porém sem suplementação vitamínica, observou-se um intervalo livre de doença menor no grupo que foi suplementado com polivitamínicos. A sobrevivência global foi similar nos dois grupos. Então, a utilização de megadoses de vitaminas não demonstrou eficácia na redução do número de mortes por câncer ou de novas recorrências, do mesmo modo que não conferiu maior tempo livre de doença<sup>34</sup>.

Assim, sugere-se a hipótese de que megadoses vitamínicas possam sofrer interação com os agentes quimioterápicos, recomendando-se a análise criteriosa da utilização de megadoses de compostos vitamínicos em pacientes oncológicos, especialmente com câncer de mama<sup>34</sup>.

### *Fitoquímicos*

A quimioprevenção através dos fitoquímicos presentes na alimentação é bastante discutida<sup>9</sup>, e sua abordagem no câncer de mama comporta diversos componentes dietéticos<sup>15</sup>.

No entanto, considerando os fitoquímicos relacionados à neoplasia mamária, os fitoestrógenos, que são compostos fenólicos heterocíclicos similares aos estrogênios naturais e sintéticos com propriedades tanto estrogênicas quanto antiestrogênicas<sup>15,24</sup> são os mais amplamente investigados, sendo as isoflavonas e as lignanas seus maiores representantes<sup>15</sup>.

As isoflavonas genisteína e daidzeína, obtidas da soja e de seus produtos, são as principais formas biologicamente ativas deste fitoestrógeno<sup>39</sup>. Pesquisas experimentais e epidemiológicas sugerem a hipótese de que as isoflavonas exercem um papel protetor no desenvolvimento de tumores mamários<sup>39</sup>, em especial entre a população asiática<sup>40</sup>.

Portanto, os mecanismos que sustentam tais hipóteses baseiam-se na atividade estrogênica e antiestrogênica, onde as isoflavonas conjugadas, presentes nas plantas, vegetais e especialmente em produtos da soja, podem ser desconjugadas pelas bactérias intestinais, permitindo que elas sejam absorvidas para a circulação, onde podem competir, com estrogênios, por sítios de receptores estrogênicos situados nas células mamárias<sup>32</sup>. Em adição, as isoflavonas também são relacionadas com a alteração no metabolismo do estrogênio, convertendo o seu metabólito biologicamente ativo, 16- $\alpha$ -hidroxiestrone, em 2-hidroxiestrone, um metabólito menos ativo; com a alteração da quantidade de globulinas carreadoras de hormônio sexual (SHBG); e, por fim, com a atuação

como agonistas e antagonistas do estrogênio<sup>31</sup>.

Outros prováveis mecanismos anticarcinogênicos vêm sendo investigados, como a inibição das topoisomerases, regulação da progressão, diferenciação e apoptose do ciclo celular, inibição da angiogênese e modulação do metabolismo, atuando como antioxidantes e inibidores do metabolismo de carcinógenos<sup>24</sup>.

Acrescentando, a alimentação a base de soja também é composta por outros componentes quimiopreventivos, como os inibidores de protease Bowman Birk, saponinas, lignanas, ácidos fenólicos e inibidores de protease, que também parecem desenvolver efeitos anticarcinogênicos<sup>39,40</sup>.

Evidências científicas relacionam a genisteína à inibição dos fatores de crescimento sérico e epidérmico de células mamárias normais, quando comparadas às células cancerígenas. Deste modo, a ingestão de soja pode prevenir a iniciação do câncer, mais do que inibir o crescimento de células acometidas previamente existentes<sup>39</sup>.

Os resultados acerca do efeito protetor das isoflavonas no câncer de mama são contraditórios, e existem algumas evidências de que a genisteína e a daidzeína favorecem a tumorigênese mamária, e *in vitro* antagonizam o efeito anticarcinogênico do tamoxifeno, quando em baixas concentrações<sup>41</sup>.

Hsieh et al. realizaram um estudo para avaliar os efeitos estrogênicos da genisteína no crescimento de células mamárias cancerígenas receptores estrogênio positivas (MCF-7), *in vitro* e *in vivo*, demonstrando que a genisteína agiu como um agonista do estrogênio em ambos experimentos, o que resultou na proliferação das células malignas e aumento da expressão do gen pS2, que é estrogênio dependente<sup>42</sup>.

Entretanto, em um outro estudo experimental, com células cancerígenas receptores hormonais positivas (MCF-7) e negativas (MDA - MB - 468), evidenciou-se um declínio no crescimento celular inversamente relacionado à concentração de genisteína, em ambos grupos celulares, sugerindo um mecanismo de ação dose dependente, independente da relação estrogênica e antiestrogênica<sup>43</sup>.

Diante das exposições acima, é necessário avaliar o efeito do consumo de alimentos fontes de isoflavonas como terapêutica, em virtude dos seus possíveis efeitos adversos, obtidos especialmente em relatos experimentais com baixas concentrações destas. Porém, estudos complementares devem ser estimulados<sup>44</sup>. Além disso, dados recentes não suportam a utilização de suplementação com isoflavonas<sup>15</sup>.

As lignanas são compostos macromoleculares

hidrofóbicos, cuja principal fonte é a linhaça, que têm sido relacionadas aos cânceres dependentes de hormônios, como a neoplasia da glândula mamária, devido à sua similaridade com o estrogênio<sup>45,46</sup>.

A hipótese do papel protetor das lignanas no câncer de mama foi inicialmente sugerida em decorrência da diminuída excreção urinária das suas principais formas ativas (enterolactona e enterodiol) entre portadores deste tipo de neoplasia e com alto risco de desenvolverem a doença<sup>45</sup>.

A análise de um estudo experimental, com ratos expostos ao dimetilbenzantraceno (DMBA), demonstrou o efeito anticarcinogênico das lignanas através de seu precursor secoisolariciresinol, quando fornecidos no estágio inicial da promoção da tumorigênese<sup>45</sup>.

Thompson et al. na discussão do trabalho referido acima, identificaram alguns possíveis mecanismos de ação das lignanas expostos pela literatura, destacando a ação estrogênica/antiestrogênica destes compostos; redução da ação proliferativa de linhagens de células mamárias cancerígenas sensíveis ao estrogênio, que podem estar relacionadas à habilidade da enterolactona e do enterodiol em inibir enzimas associadas com a proliferação celular, como a proteína C Kinase, ornitina descarboxilase, e DNA topoisomerase; moderada inibição da aromatase, uma enzima envolvida na produção de estrona, o que reduz as fontes endógenas de estrogênio. Além disso, as lignanas parecem desempenhar um papel antioxidante, atuar na proliferação da vascularização de células endoteliais e na angiogênese<sup>45</sup>.

Embora muitos relatos científicos, principalmente os experimentais, sustentem o papel das lignanas na proteção contra o câncer de mama, estes necessitam ser melhor esclarecidos<sup>45</sup>.

A relação dos componentes alimentares classificados como não-nutrientes e neoplasia mamária comporta outras substâncias além dos fitoestrógenos, como por exemplo, os isotiocianatos, dialilssulfeto, 24 e indol-3-carbinol<sup>15</sup>.

Os isotiocianatos, encontrados nos vegetais crucíferos, são abordados por alguns estudos experimentais por sua ação quimiopreventiva do câncer, inclusive na carcinogênese mamária<sup>47</sup>. De uma forma geral, esses compostos atuam inibindo o metabolismo oxidativo de vários carcinógenos, que levam a danos no DNA, e várias linhas de pesquisas sugerem a ação dos isotiocianatos na fase II do metabolismo, o que resulta na diminuição da toxicidade e aumento da velocidade das substâncias carcinogênicas. Entretanto, existem poucos estudos esclarecendo a ação destes compostos

alimentares especificamente na glândula mamária<sup>24</sup>.

O dialilsulfeto, presente nos vegetais do gênero *allium*, como a cebola, alho, alho-porró, e cebolinha, demonstrou inibir significativamente vários tipos de câncer, dentre os quais está o mamário. Os mecanismos propostos para a inibição da tumorigênese por esses compostos são pouco esclarecidos, e parecem estar envolvidos com a capacidade de excreção de produtos carcinogênicos<sup>24</sup>.

Em uma recente revisão bibliográfica, relacionando nutrição e estilo de vida com o risco de desenvolvimento de câncer de mama, Gerber et al. apontam estudos levantando a hipótese de que o indol-3-carbinol, presente nos vegetais do gênero *Brassica*, como o brócolis, pode alterar o metabolismo de estrogênio, e aumentar a razão 2/16-hidroxiestrógeno, determinante do risco de câncer de mama, uma vez que maiores concentrações de 2-hidroxiestrone são encontradas em mulheres com consumo abundante destes vegetais, enquanto portadoras de câncer de mama têm elevadas concentrações de 16-a-hidroxiestrone<sup>15,48,49</sup>.

## CONCLUSÃO

A relação dos fatores dietéticos com o câncer de mama, e seus possíveis papéis como causadores e facilitadores deste tipo de neoplasia são amplamente reconhecidos pela literatura, embora não se encontrem totalmente esclarecidos.

Diante deste contexto, a quimioprevenção através dos alimentos funcionais emerge como um importante instrumento na prevenção e controle do câncer de mama, sugerindo mecanismos de ação anticarcinogênicos, antioxidantes, antiinflamatórios, anti-hormonais, antiangiogênicos, dentre outros.

Contrariando a maioria das evidências experimentais, os estudos epidemiológicos são inconclusivos e/ou insuficientes na identificação do papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama.

Por fim, os guias alimentares sugerem a adoção de uma dieta saudável e variada, rica em vegetais, frutas, grãos integrais, e sem excesso de gordura saturada, que ofereçam componentes alimentares com possível efeito benéfico na prevenção e na redução do risco de recorrência da neoplasia mamária. Desta forma, pesquisas nesta área devem ser estimuladas, uma vez reconhecida a necessidade do entendimento sobre os mecanismos de ação de determinados alimentos funcionais na glândula mamária.

## REFERÊNCIAS

1. Anelli A, Froimchuck MJ, Oliveira ML, Murad AM. Câncer da mama. In: Murad AM, Kats A. *Oncologia: bases clínicas do tratamento*. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.182-92.
2. Instituto Nacional de Câncer. *Falando sobre câncer de mama*. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2000.
3. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2003*. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2003.
4. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*. 2002;360:861-8.
5. Willett WC. Goals for nutrition in the year 2000. *Cancer J Clin*. 1999;49:331-52.
6. Willett WC. Diet and breast cancer. *J Intern Med*. 2001;249:395-411.
7. Thomson CA, Flatt SW, Rock CL, Ritenbaugh C, Newman V, Pierce JP. Increased fruit, vegetable and fiber intake and lower fat intake reported among women previously treated for invasive breast cancer. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:801-8.
8. Greenwald P. Cancer prevention clinical trials. *J Clin Oncol*. 2002;20(18 Suppl):14-22.
9. Kucuk O. New opportunities in chemoprevention. *Cancer Invest*. 2002;20(2):237-45.
10. Bidlack WR, Wang W. Planejamento de alimentos funcionais. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9a ed. Rio de Janeiro: Manole; 1999. p. 1959-70.
11. Borges VC. Alimentos funcionais: prebióticos, probióticos, fitoquímicos e simbióticos. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 1495-509.
12. Hebert JR, Ebbeling CB, Olenzki BC, Hurley TG, Saal, N, Ockene JK, et al. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(4):421-8.
13. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol*. 2002;20(15):3302-16.
14. Wynder EL, Cohen L, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(11):766-75.
15. Gerber B, Müller H, Reimer T, Krause A, Friese K. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79:265-76.
16. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan M, Pinault M, Lavillonnière F, et al. N-3 and n-6 fatty acids in breast cancer adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*. 2002;98:78-83.
17. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ,

- Hankinson SE, Speizer FE, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA*. 1999;281(10):914-20.
18. Fay MP, Freedman LS, Clifford CK, Midthune DN. Effect of different types and amount of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res*. 1997;57:3979-88.
  19. Klein V, Chajès V, Germain E, Schulgen G, Pinault M, Malvy D, et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2000;36:335-40.
  20. Bounoux P, Koscielny S, Chajès V, Descamps P, Couet C, Calais G. a-Linolenic acid content of adipose breast tissue: a host determinant of the risk of early metastasis in breast cancer. *Br J Cancer*. 1994;70:330-4.
  21. Waitzberg DL, Borges VC. Gorduras. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 55-78.
  22. Stoll BA. Breast cancer and western diet: role of fatty acids and antioxidant vitamins. *Eur J Cancer*. 1998;34(12):1852-6.
  23. Johanning GL. Modulation of breast cancer cell adhesion by unsaturated fatty acids. *Nutrition*. 1996;12(11/12):810-6.
  24. Birt DF, Shull JD, Yaktine AL. Quimioprevenção do câncer. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9a ed. Rio de Janeiro: Manole; 1999. p. 1349-83.
  25. Voorrips LE, Brants HAM, Kardinaal AFM, Hiddink GJ, Brandt PA, Goldbohm RA. Intake of conjugated linoleic acid, fat and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: The Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:873-82.
  26. Cunningham DC, Harrison LY, Shultz TD. Proliferative responses of normal human mammary and MCF-7 breast cancer cells to linoleic acid, conjugated linoleic acid and eicosanid synthesis inhibitors in culture. *Anticancer Res*. 1997;17:197-203.
  27. Ip C, Singh M, Thompson HJ, Scimeca JA. Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res*. 1994;54:1212-5.
  28. Shultz TD, Chew BP, Seaman WR, Luedecke LO. Inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and beta-carotene on the in vitro growth of human cancer cells. *Cancer Lett*. 1992;63:125-33
  29. Durgam VR, Fernandes G. The growth inhibitory effect of conjugated linoleic acid on MCF-7 cells is related to estrogen response system. *Cancer Lett*. 1997;116:121-30.
  30. Belury MA. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J Nutr*. 2002;132(10):2995-8.
  31. Cohen LA. Dietary fiber and breast cancer. *Anticancer Res*. 1999;19:3685-8.
  32. Prentice LR. Future possibilities in the prevention of breast cancer fat and fiber and breast cancer research. *Breast Cancer Res*. 2000;2(4):268-76.
  33. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2001;91:260-3.
  34. Lesperance ML, Olivotto LA, Forde N, Zhao Y, Speers C, Foster H, et al. Mega-dose of vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer: an historical cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76(2):137-43.
  35. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer*. 2000;36:636-46.
  36. Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:883-8.
  37. Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E, C and carotenoids. *Diabetes*. 1997;46(5 Suppl 2):14-8.
  38. Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu X, Potter JD, Hebert JR, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res*. 2001;61(19):7136-41.
  39. Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr*. 1999;70 Suppl:439-50.
  40. Lu LJW, Anderson KE. Sex and long term soy diets affect the metabolism and excretion of soy isoflavones in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1500-4.
  41. de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacol*. 2001;35(9):1118-21.
  42. Hsieh C, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 1998;58:3833-8.
  43. Constantinou AI, Krygier, AE, Mehta RR. Genestein induces maturation of cultured human breast cancer cells and prevents tumor growth in nude mice. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1426-30.
  44. Barnes S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1997;46:169-79.
  45. Thompson UL, Seidl MM, Rickard SE, Orcheson LJ, Fong HHS. Antitumorigenic effect of mammalian lignan precursor from flaxseed. *Nutr Cancer*. 1996;26(2):159-65.
  46. Nesbitt PD, Thompson UL. Lignans in homemade and commercial products containing flaxseed. *Nutr Cancer*. 1997;29(3):222-7.
  47. Zhang Y, Talalay P. Anticarcinogenic activities of organic isothiocyanates: chemistry and mechanisms. *Cancer Res*. 1994;54 Suppl:1976s-81s.
  48. Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Macronutrients intake and estrogen metabolism in healthy postmenopausal

women. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;65:1-10.  
49. Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable

consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidem Biomar.* 2000;9:779-9.