

Novos compostos dietéticos com propriedades anticarcinogênicas

New dietetic compounds with anticarcinogenic properties

Carlos Kusano Bucalen Ferrari¹ e Elizabeth Aparecida Ferraz da Silva Torres²

Resumo

Esta revisão teve como objetivo descrever e analisar a importância de compostos alimentares com propriedades anticarcinogênicas. Minerais, como o Selênio e o Cálcio, e compostos presentes em chás (catequinas), cítricos (terpenos), no caqui, no leite, em peixes, em uvas e vinhos (fenólicos), na soja e derivados (isoflavonóides) apresentam comprovados efeitos anticarcinogênicos *in vitro* e *in vivo*, constituindo promissores alimentos funcionais para a prevenção do câncer.

Palavras-chave: carotenóides; fenólicos; terpenos; isoflavonóides; anticarcinogênicos.

Abstract

To describe and analyse the importance of food compounds with anticarcinogenic properties was the objective of this review. Minerals, as Selenium and Calcium, and compounds present in teas (catechins), citrics (terpenes), persimmon, milk, fish, grapes and wine (phenolics), soy beans and its products (isoflavonoids) have confirmed anticarcinogenic effects in vitro and in vivo, constituting promising functional foods to cancer prevention.

Key words: carotenoids; phenolics; terpenes; isoflavonoids; anticarcinogenic agents.

¹Mestre e Doutorando em Saúde Pública - Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

²Profa. Doutora e Livre-Docente - Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP). *Enviar correspondência para* É.A.F.S.T. Av. Dr. Arnaldo 715, 2º andar; 01246-904 Cerqueira César, SP - Brasil. *e-mail:* eatorres@usp.br

Pesquisas financiadas pelo CNPq e FAPESP.

Recebido em janeiro de 2002.

INTRODUÇÃO

Embora de origens e causas ainda não muito esclarecidas, as neoplasias surgem devido a mutações genéticas, espontâneas ou induzidas por agentes patogênicos [metais, radiações, radicais livres do oxigênio, inflamações crônicas e xenobióticos (cigarro, álcool, pesticidas, etc), dentre outros], que promovem desordens no ciclo celular, ocorrendo excesso nas taxas de proliferação e deficiência nas taxas de morte celular, culminando com a formação de agrupamentos de clones de células neoplásicas, os tumores.

O principal grupo de agentes indutores da carcinogênese é representado pelas espécies reativas do oxigênio e nitrogênio, outros radicais livres e produtos da peroxidação lipídica (PL) que induzem diversas injúrias celulares e nucleares.¹⁻⁶

Diversos estudos têm comprovado, sem dúvida alguma, que existe uma forte associação inversa (ou negativa) entre o consumo de frutas e verduras e o risco de diversos tipos de cânceres e outras causas de morbi-mortalidade.⁶⁻⁸

Assim, o homem há várias décadas vem isolando compostos presentes em alimentos de origem vegetal para testá-los como possíveis agentes anticarcinogênicos.

Entretanto, dois importantes estudos clínicos controlados e randomizados revelaram que a suplementação de fumantes com β -caroteno aumentou o risco de câncer de pulmão e o uso do tocoferol também não trouxe benefícios aos fumantes.⁹

Porém, já existem sólidas evidências,¹⁰ para sustentar a tese que os carotenóides provenientes da dieta (e não de suplementos) podem diminuir o risco de câncer pulmonar e de outras patologias, tanto que os derivados da vitamina A, os retinóides, são promissores fármacos antineoplásicos.¹¹

Além disso, outros estudos clínicos controlados e randomizados também não evidenciaram qualquer efeito da suplementação com vitaminas antioxidantes sobre a oxidação do DNA de células orais e mononucleares oriundas de fumantes inveterados.¹²

Percebe-se, então, que na verdade não são os compostos isolados e ingeridos sob a forma de suplementos que podem diminuir o risco de câncer, mas sim uma dieta rica em

substâncias anticarcinogênicas, incluindo novos compostos recentemente isolados, que ainda se encontram em estudo pelo homem.

Os alimentos contendo agentes para a quimioprevenção do câncer constituem um dos principais grupos de alimentos com propriedades funcionais, conhecidos também como nutracêuticos ou fármaco-alimentos.¹³

O objetivo deste estudo foi realizar uma breve introdução sobre as funções destes "novos" compostos anticarcinogênicos presentes em alimentos.

EFEITOS ANTITUMORAIS DOS ALIMENTOS

Diversas investigações epidemiológicas (populacionais) e experimentais (*in vivo* ou em animais e *in vitro* ou em culturas de células), têm demonstrado que os antioxidantes podem diminuir o risco de diversos tipos de cânceres [ácido ascórbico, fitoestrógenos da soja, carotenóides (α -caroteno, β -caroteno, luteína, zeaxantina)].^{6-8,10,14,15}

O principal grupo de agentes inibidores da carcinogênese é representado por antioxidantes, bloqueadores de radicais livres. Além destes, também temos os indutores da morte celular programada (apoptose), os inibidores das enzimas do citocromo P450 (responsável pelo metabolismo de drogas, cuja ativação leva à formação de radicais livres carcinogênicos), outros inibidores enzimáticos, inibidores da angiogênese (neoformação de vasos sanguíneos, necessária para a disseminação dos tumores através das metástases), antagonistas de fatores de crescimento, hormônios e agentes reparadores de lesões ao DNA.^{11,16}

Na Tabela 1, estão agrupadas substâncias com efeitos anticarcinogênicos já comprovados e suas fontes dietéticas.¹¹

OS ALIMENTOS E SEUS COMPOSTOS ANTICARCINOGENICOS

MINERAIS

Elevados teores de Selênio em brócolis foram responsáveis pela diminuição das taxas de câncer de cólon em ratos,¹⁷ corroborando com estudos anteriores que vêm demonstrando

o papel deste elemento na prevenção do câncer de próstata.¹¹ Os mecanismos anticarcinogênicos desempenhados pelo Selênio¹⁸ encontram-se na Tabela 1.

O cálcio também desempenha um importante papel antineoplásico. No tubo digestivo, este mineral inibe a proliferação e aumenta a diferenciação de células intestinais, inibe a ativação da enzima ornitina-decarboxilase (ODC)¹⁹ e promove a ativação da apoptose de células tumorais, através tanto da ativação das enzimas caspases, que promovem a desestruturação nuclear e das organelas,²⁰ quanto da ativação das transglutaminases.²¹

Outros minerais, como Manganês, Magnésio, Zinco, Cobre e Molibdênio podem proteger o DNA, bem como apresentar funções imuno-moduladoras, mas pouco se sabe a respeito de propriedades antineoplásicas específicas.

Tabela 1. Mecanismos e fontes de agentes anticarcinogênicos naturais.

Agente	Mecanismos	Fontes alimentares
Ácido fólico	Correção de reparos no DNA	Brócolis, espinafre, alface, leite e derivados.
Cálcio	Induz a apoptose; liga-se aos ácidos biliares	
Catequinas	Inibição do c- <i>RAF</i> ₁ e da ciclooxigenase; indução da apoptose e da resposta imunológica (inibidores T e H ₂)	Chás (verde e preto)
Fenil-isotiocianatos	Inibição do c- <i>RAF</i> ₁	Cruzeiras brócolis, couve-flor
Indole-3-carbinol	Inibição do c- <i>RAF</i> ₁	Vegetais crucíferos
Isotlavonóides (genisteína e outras)	Inibição do c- <i>RAF</i> ₁ ; antagonistas de estrogênios; inibidores de angiogênese (inibem a tirosina quinase); indutores da apoptose de células tumorais proliferativas.	Soja e derivados
Limoneno	Inibição da enzima limesil-transferase que ativa o oncogene <i>ras</i> .	Limão e lutas cítricas
Vitamina D	Induz a apoptose e a diferenciação celular	Radiação solar; óleos e gorduras
Vitamina E e Selênio	Bevação da imunidade em pacientes idosos. Diminuição dos EROs	Óleos e gorduras (vit E); vegetais verdes; cultivados em solo rico em Se
Retinóides	Inibição da enzima tumoral ornitina-decarboxilase (ODC); do GFR da angiogênese (a trombosmodulina); ativação da apoptose pela indução das caspases e inibição da telomerase. Indução da diferenciação (do TGF- β).	Vegetais verdes folhosos e certos óleos (mesmas fontes dos carotenóides)
Resveratrol	Indução da morte de células cancerígenas; inibição da interação de hormônios androgênicos com seus receptores em células de câncer pros-tático	Casca de uvas, sucos e vinhos tintos

Fontes: referências^{11,18,31,32,40}

FRUTAS CÍTRICAS

Ricas em vitaminas, fibras e potássio, os cítricos também apresentam carotenóides, principalmente a β -criptoxantina,²² e diversos terpenos, como monoterpenos, limonenos (D-limoneno, limonina, 17- β -D-glicopiranosídeo, nomilina), flavonóides, carotenóides e ácido hidroxicinâmico, qualificando-os para a prevenção de várias doenças, incluindo o câncer.²³ Tais limonóides presentes nas frutas cítricas (cidra, laranja e limão) têm como principal mecanismo de ação a indução da Glutathione-S-Transferase (GST), enzima que promove a conjugação de carcinógenos (substâncias eletrofilicas) que sofreram prévia bioativação pelas enzimas de fase I do metabolismo de xenobióticos no interior do citocromo P450, tendo como consequência a diminuição da toxicidade das substâncias mutagênicas.^{24,25}

O extrato de abacaxi (*Ananas comosus* Merr.) contém bromelina, enzima que apresentou atividade antineoplásica em três doses testadas (0,4mg/ml, 0,6mg/ml e 0,8mg/ml). A maior dose inibiu em 70% o crescimento da linhagem de células tumorais ascíticas (MCA-1) e em 90% o desenvolvimento das linhagens carcinoma pulmonar de Lewis (LLC) e linfoma (YC-8).²⁶

FRUTAS E VEGETAIS VERMELHOS OU ROXOS (E SUCOS E VINHOS)

Os principais pigmentos que dão a cor vermelho-arroxeadas às uvas e jabuticaba são os flavonóides antocianina e quercetina, o carotenóide licopeno e certos ácidos orgânicos. Tratam-se de compostos fenólicos com elevada atividade antioxidante encontrados em diversos alimentos^{22,27,28} (Tabela 2).

Quercetina, rutina, luteolina, mirecetina, ácido tânico e catequina protegem o DNA de lesões induzidas por espécies reativas do oxigênio.²⁹ Outros polifenólicos importantes são representados pelo grupo das catequinas.

O caqui (*Diospyros kaki* L.) contém alto teor de polifenólicos que podem diminuir a sobrevivência de células neoplásicas. Nesta perspectiva, Achiwa et al³⁰ observaram que os polifenólicos do caqui inibiram em 10% a 20% a atividade da ornitina-decarboxilase, responsável pela síntese de poliaminas que

favorecem a proliferação celular. Além disso, embora a catequina e a epicatequina tenham sido pouco efetivas, os demais polifenólicos (do extrato puro de caqui, o galato de epicatequina, a epigalocatequina e o epigalocatequinagalato) induziram efetivamente a apoptose de células de leucemia linfocítica humana.

Os fenólicos, incluindo o resveratrole, apresentam também potentes efeitos anticarcinogênicos.^{15,25} Aliás, o resveratrole (trihidroxi-estilbeno), presente nas cascas de uvas, tornando-se, pois, concentrado nos vinhos tintos, apresenta capacidade antitumoral através da indução da morte de células neoplásicas.³¹ O resveratrole também foi capaz de inibir a atividade de receptores para hormônios andrógenos em células tumorais prostáticas.³²

Produtos derivados de tomate (pasta, suco, purê e ketchup) apresentam elevados teores de carotenóides, especialmente de licopeno,²² o que lhes confere o status de potentes alimentos funcionais anticancerígenos, capazes de prevenir o câncer de próstata no homem,¹⁵ bem como outros tumores. Neste sentido, um estudo prospectivo de coorte, nos EUA, observou uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de licopeno e o risco de câncer de próstata.³³

Em um estudo de caso-controle realizado em São Paulo, cujo objetivo era verificar a associação entre o consumo de alimentos fontes de β -caroteno e vitamina C e câncer de mama, observou-se uma correlação inversa apenas para o consumo de goiaba, cujo resultado foi uma Razão dos Produtos Cruzados (RPC) de 0,32 (IC: 95%, 0,12-0,88 e $p=0,033$), significando uma diminuição de cerca de 68% no risco daquele câncer.³⁴ É provável que a presença de outros anticarcinogênicos (flavonóides) também tenha sido responsável por tal efeito.

O alho, que também pode apresentar coloração arroxeadada, promove a elevação das enzimas GST e GSH, diminuindo os níveis biológicos de radicais livres.²⁵

Tabela 2. Principais carotenóides e flavonóides e suas fontes alimentares.

Composto	Fonte
Flavonóides e ácidos fenólicos	
Catequinas	Chás, uvas e vinho tinto
Flavonas e Flavanonas	Fritas cítricas
Flavonóis (queretina)	Cebola, azeitonas, chás, maçã e vinho
Antocianinas e antocianidinas	Cerejas, morangos, uvas, frutas coloridas
Ácido cafeico e outros	Uvas, vinho, azeitonas, café, maçãs, tomates, ameixas e cerejas
Carotenóides	
α -caroteno e β -caroteno	Buriti, boca-lívia, pupunha, vegetais verdes folhosos, manga, cenoura, batatas, manga, etc
licopeno	Pitanga, tomate e derivados (pasta, purê e "ketchup"), mamão, goiaba,
zeaxantina	Buriti, vegetais verdes folhosos, piqui milho em lata, nectarina, pêssego, etc
criptoxantina	Café, mamão papaia, nectarina, pêssego, piqui etc
luteína	Abóbora, abóbora, vegetais verdes folhosos, pimenta, etc

Fontes: referências^{22,27,28}

FRUTAS ALARANJADAS OU AMARELADAS

Os carotenóides são responsáveis por este tipo de coloração e por diversas atividades biológicas, tais como:²⁷

- remoção do oxigênio singlete;
- remoção de radicais peroxila;
- modulação do metabolismo de carcinógenos;
- inibição da proliferação celular;
- aumento da diferenciação celular (retinóides);
- estimulação da comunicação intercelular;
- aumento da resposta imunológica; e
- capacidade de filtrar a luz azul.

Sabe-se que o β -caroteno é capaz de proteger o DNA contra a oxidação.³⁵

CAFÉ

Há indícios que o café também poderia prevenir a oxidação do DNA. Vieira et al³⁶ demonstraram que a xantina foi eficaz na inibição da oxidação da adenina e guanina, efeito mediado através da redução dos radicais Ade. e Gua., respectivamente. Ao contrário, a teobromina e a cafeína não apresentaram efeito; embora a teofilina e a paraxantina tenham sido capazes tão somente de proteger as bases de Adenina.

Revisando os fatores de risco para câncer de boca e faringe, Leite e Koifman³⁷ descreveram que certos estudos observaram

efeitos protetores do café, chá e leite, embora outros não tenham evidenciado tais efeitos.

CRUCÍFERAS

Este grupo, em que se encontram o repolho, a couve de Bruxelas, a couve-flor e os brócolis, é rico em isotiocianatos, substâncias reconhecidamente anticancerígenas, tanto pela morte tumoral, quanto pela ativação de enzimas detoxificantes do metabolismo de xenobióticos.^{24,25}

SOJA E DERIVADOS

Um grama de soja contém cerca de 1mg de isoflavonas, substâncias antioxidantes com efeitos antitumorais e hipolipemiantes. Estima-se que no Japão o consumo diário de isoflavonas varie de 25 a 50mg. Concentrados de soja em pó podem conter até 160mg de isoflavonas por porção, valor muito superior ao assumido como seguro (50mg de isoflavonas/dia).^{3,8}

Um estudo de caso-controle em Xangai, China, observou uma relação inversa entre o consumo de alimentos ricos em soja na adolescência e o posterior risco de câncer. Com o ajuste para outros fatores de risco conhecidos, as razões dos produtos cruzados para o consumo total de produtos de soja (*tofu*, leite e outros) foram de 0,75, 0,69, 0,69 e 0,51, para os quintis 2 a 5, respectivamente.³⁹

A genesteína (5,7,4'-trihidroxi-isoflavona), foi capaz de promover a apoptose de células de carcinoma da próstata; porém, tal efeito se deve a doses muito superiores àquelas encontradas numa dieta à base de soja.⁴⁰ Outros mecanismos anticarcinogênicos da soja encontram-se na Tabela 1.

CHÁS ORIENTAIS (VERDE E PRETO)

Os polifenólicos de chás, também encontrados no caqui, desempenham importante papel na prevenção do câncer em países do extremo Oriente.¹⁵ Há fortes evidências demonstrando que as catequinas dos chás (epigalocatequina, galato de catequina, catequina, epicatequina, thearubigina, flavinas, etc), especialmente do verde, apresentam efeitos anticancerígenos,⁴¹ apresentando sinergismo entre os diversos compostos, inclusive com o tamoxifeno.⁴²

Um estudo em Pelotas, Rio Grande do Sul, demonstrou que a prevalência de lesões pré-cancerígenas foi 2,2 vezes maior em bebedores de mate quente, o chimarrão, em relação aos não bebedores.⁴³ Outros estudos epidemiológicos sobre a ingestão de chás em populações brasileiras necessitam ser realizados.

PEIXES, LATICÍNIOS E OUTROS

O consumo de óleo de peixe, que contém ácidos graxos β -3, diminui a proliferação de células retais.⁴⁴ Ademais, ratos que ingeriram óleo de peixe tiveram aumento nas taxas de diferenciação e apoptose, mas sem diminuição da proliferação, de células de carcinoma de cólon de ratos induzido pelo carcinógeno azoximetano (AOM).⁴⁵

Num estudo de caso-controle no Havá (EUA), não foi observada associação entre consumo de peixe e risco de câncer de cólon e reto.⁴⁶ Entretanto, Estève et al,⁴⁷ num estudo multicêntrico de caso-controle, já haviam sugerido que o elevado consumo de peixe diminuía o risco de câncer de faringe (superior e inferior), mas não de endofaringe.

Em outro estudo de caso-controle, realizado em Milão, Fernandez et al⁴⁸ compararam o maior quintil de consumo de peixe com o menor e observaram diminuição do risco de câncer orofaríngeo (RPC= 0,5). A tendência se repetiu em relação à ingestão de peixe e o risco dos cânceres de laringe (RPC= 0,7), esôfago (RPC= 0,6), estômago (RPC= 0,7), cólon (RPC= 0,6), reto (RPC= 0,5), pâncreas (RPC= 0,7), endométrio (RPC= 0,8), ovário (RPC= 0,7) e mieloma múltiplo (RPC= 0,5).

O ácido linoleico conjugado, ALC (18:2), presente no leite, laticínios, na carne de ruminantes e no pescado (em menores teores), apresenta elevado efeito anticarcinogênico. Ratos alimentados com ALC a 1,5% tiveram diminuição de 50% na incidência de tumores mamários induzidos pelo 7,12-dimetilbenz[a]antraceno (DMBA). Além disso, o ALC também diminui o risco de neoplasias induzidas pela metilnitrosouréia (MNU) e por quinolinas.⁴⁹

Todavia, apesar da sugestão da existência de fatores protetores no leite e derivados, observou-se num estudo que havia uma

associação positiva entre consumo de manteiga e risco de cânceres da laringe e hipofaringe,⁴⁷ certamente influenciada pela presença de elevado teor de gorduras suscetíveis à formação de produtos tóxicos originários da peroxidação dos lipídios.⁶

A curcumina do *curry* indiano foi capaz de inibir a angiogênese induzida pela fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF-2), propriedade importante para a diminuição da capacidade de formação de metástases neoplásicas.⁵⁰

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Apesar das evidências epidemiológicas e laboratoriais, as propriedades anticarcinogênicas de minerais, do abacaxi, do café, do caqui, dos chás, de cítricos, do leite, de peixes, de uvas e vinhos e da soja e derivados (dentre outros) devem ser estudadas no país e na América Latina, uma vez que há diferenças entre as populações, bem como entre as variedades de alimentos ao redor do globo terrestre. Estudos de Epidemiologia Nutricional poderão nos dar pistas sobre possíveis associações entre alimentos (e seus compostos) e proteção frente aos cânceres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Esterbauer H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. *Am J Clin Nutr* 1993;57(Suppl):779-86.
- Halliwell B. Radicales libres, antioxidantes y enfermedad humana: curiosidad, causa o consecuencia? *Lancet* [edición española] 1994;26:109-13.
- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41:1819-28.
- Medeiros MHG, Loureiro APM, Carvalho VM. Lesões em DNA produzidas por produtos secundários da peroxidação lipídica. *Rev Med* 1996;75:16-25.
- Ferrari CKB. Oxidação lipídica em alimentos e sistemas biológicos: mecanismos gerais e conseqüências nutricionais e patológicas. *Rev Nutr* 1998;11:3-14.
- Ferrari CKB. Oxidative stress pathophysiology: searching for an effective antioxidant protection. *Int Med J* 2001;8:175-84.
- Flagg EW, Coates RJ, Greenberg RS. Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. *J Am Coll Nutr* 1995;14: 419-27.
- Weisburger JH. Eat to live, not live to eat. *Nutrition* 2000;16: 767-73.
- Antioxidants: nutritional panacea or Pandora's box? *Food Technol* 1996;50(11):79.
- Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE, Willett WC. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:547-56.
- Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA, Boone CW, Malone WA, Hawk ET, Lieberman R, Lawrence JA, Kopelovich L, Ali I, Viner JL, Sigman CC. Progress in cancer chemoprevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:1-13.
- Jacobson JS, Begg MD, Wang LW, Wang Q, Agarwal M, Norkus E, Singh VN, Young T-L, Yang D, Santella RM. Effects of a 6-month vitamin intervention on DNA damage in heavy smokers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000;9:1303-11.
- Bloch A, Thomson CA. Position of the American Dietetic Association: phytochemicals and functional foods. *J Am Dietet Assoc* 1995;95:493-6.
- Kleiner SM. Defense plants: foods that fight disease. *Physic sportsmed* [serial online] 1997 [cited 1998 Sept 28]; 25(12). Available from: URL: <http://www.physsportsmed.com/issues/1997/12dec/defense.htm>
- Weisburger JH. Mechanisms of action of antioxidants as exemplified in vegetables, tomatoes and tea. *Food Chem Toxicol* 1999;37:943-8.
- Halliwell B. Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: the biomarker concept. *Nutr Rev* 1999;57:104-13.
- Finley JW, Davis CD, Feng Y. Selenium from high Selenium broccoli protects rats from colon cancer. *J Nutr* 2000;130:2384-9.
- Schrauzer GN. Anticarcinogenic effects of Selenium. *Cel Mol Life Sci* 2000;57:1864-73.
- Lipkin M. Preclinical and early human studies of calcium and colon cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:120-7.
- Ferrari CKB. Free radicals, lipid peroxidation and antioxidants in apoptosis: implications in cancer, cardiovascular and neurological diseases. *Biologia* 2000;55(6):579-88.
- Fesus L, Madi A, Balajthy Z, Szondy Z. Transglutaminase induction by various cell

- death and apoptosis pathways. *Experientia* 1996;52:942-8.
22. Rodriguez-Amaya DB. Latin American food sources of carotenoids. *Arch Latinoamer Nutr* 1999;49(Suppl 1):74-84.
 23. Economos C, Clay WD. Nutritional and health benefits of citrus fruits. *Food Nutr Agricult* 1999;24:11-8.
 24. Lampe JW. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl):475-90.
 25. Sgarbieri VC, Pacheco MTB. Alimentos funcionais fisiológicos. *Braz J Food Technol* 1999;2:7-19.
 26. Taussig SJ, Szekerczes J, Batkin S. Inhibition of tumour growth in vitro by bromelain, an extract of the pineapple plant (*Ananas comosus*). *Planta Med* 1985;51:538-9.
 27. Olson JA. Carotenoids and human health. *Arch Latinoamer Nutr* 1999;49(Suppl 1):7-11.
 28. Croft KD. The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. *Ann NY Acad Sci* 1998;854:435-42.
 29. Ángel MH, González EAP. Plantas que contienen polifenoles. Antioxidantes dentro del estilo de vida. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999;18:12-4.
 30. Achiwa Y, Hibasami H, Katsuzaki H, Imai K, Komiya T. Inhibitory effects of persimmon (*Diospyros kaki*) extract and related polyphenol compounds on growth of human lymphoid leukemia cells. *Biosci Biotech Biochem* 1997;61:1099-101.
 31. Soleas G, Grass L, Joseph D, Diamandis EP. Resveratrol, a red wine constituent, has anticarcinogenic properties. *Clin Biochem* 2000;33:240.
 32. Mitchell SH, Zhu W, Young CYF. Resveratrol inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res* 1999;59:5892-5.
 33. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willet W, Sacks FM, Hennekens CH, Stampfer MJ. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective study. *Cancer Res* 1999;59:1225-30.
 34. Lima FEL de. Avaliação do consumo de alimentos fonte de Beta-caroteno e vitamina C em relação ao câncer de mama: estudo preliminar [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2000.
 35. Umegaki K, Ikegami S, Inoue K, Ichikawa T, Kobayashi S, Soeno N, Tomabechi K. Beta-carotene prevents x-ray induction of micronuclei in human lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1994;59:409-12.
 36. Vieira AJSC, Telo JP, Pereira HF, Patrocínio PF, Dias RMB. Antioxidant effect of naturally occurring xanthines on the oxidative damage of DNA bases. *J Chim Phys* 1999;96:116-23.
 37. Leite ICG, Koifman S. Revisão dos fatores de risco para o câncer de boca e faringe. *Rev Bras Cancerol* 1998;44:317-25.
 38. Gibaldi M. Are phytoestrogens a "natural alternative" to estrogen replacement therapy? *West J Med* 2001;173:273.
 39. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi L, Ruan Z, Gao Y-T, Zheng W. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among chinese women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10:483-8.
 40. Kyle E, Neckens L, Takimoto C, Curt G, Bergan R. Genistein-induced apoptosis of prostate cancer cells is preceded by a specific decrease in focal adhesion kinase. *Mol Pharmacol* 1997;51:193-200.
 41. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1698S-702S.
 42. Suganuma M, Okabe S, Kai Y, Sueoka N, Sueoka E, Fujiki H. Epigallocatechin Gallate with (-) Epicatechin, Sulindac, or Tamoxifen on cancer-preventive activity in the human lung cancer cell line PC-9. *Cancer Res* 1999;59:44-7.
 43. Muñoz N, Victora CG, Crespi M, Saul C, Braga NM, Correa P. Hot mate drinking and precancerous lesions of the oesophagus: an endoscopic survey in southern Brazil. *Int J Cancer* 1987;39:708-9.
 44. Biasco G, Paganelli GM. European trials on dietary supplementation for cancer prevention. *Ann NY Acad Sci* 1999;889:152-6.
 45. Chang W-CL, Chapkin RS, Lupton JR. Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. *J Nutr* 1998;128:491-7.
 46. Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH, Kolonel LN, Lyu L-C. A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States): lipids and foods of animal origin. *Cancer Causes Control* 1997;8:637-48.
 47. Estève J, Riboli E, Péquinot G, Terracini B, Merletti F, Crosignani P, Ascunce N, Zubiri L,

- Blanchet F, Raymond L, Repetto F, Tuyns AJ. Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer Causes Control* 1996;7:240-52.
48. Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999;70:85-90.
49. Kritchevsky D. Conjugated linoleic acid. *Nutr Bull* 2000;25:25-7.
50. Mohan R, Sivak J, Ashton P, Russo LA, Pham BQ, Kasahara N, Raizman MB, Fini ME. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B. *J Biol Chem* 2000;275:10405-12.