

## DIETA E CÂNCER: VITAMINAS ANTIOXIDANTES

### *DIET AND CANCER: ANTIOXIDANT VITAMINS*

*Júlio César NEPOMUCENO<sup>1</sup>*

**RESUMO:** A dieta é importante tanto para minimizar, quanto para aumentar o risco de desenvolvimento do câncer. Vida sedentária, meio ambiente, vírus, fumo, álcool em excesso, são fatores que contribuem e são, também, pontos estratégicos que devem ser trabalhados na prevenção do câncer. O consumo de bebidas alcoólicas, em particular nas pessoas fumantes, aumenta o risco de câncer nos tratos respiratório e digestivo. Muitos agentes que protegem contra o câncer foram identificados em laboratório. Podemos incluir as vitaminas A e seus análogos, vitamina C e vitamina E, e os compostos sem valor nutricional tais como, isotiocianatos e ditiolionas. Ditiolionas, por exemplo, são agentes com potencial de quimioprevenção, encontrados no brócolis, couve-flor e couve. Nos últimos anos, o consumo de vitaminas, minerais e ervas como suplemento alimentar tem aumentado acentuadamente. As suplementações com vitaminas e minerais são geralmente mais utilizadas do que as ervas medicinais. A suplementação alimentar com vitaminas e minerais, na prevenção do câncer, ainda é uma questão polêmica e sua eficácia não está suficientemente comprovada.

**UNITERMOS:** Dieta, Vitaminas, Quimioprevenção, Câncer.

### INTRODUÇÃO

A hipótese da relação entre mutações somáticas e a manifestação de células neoplásicas já era aceita, por parte dos oncologistas, como a etiologia do câncer, desde 1955 (BURDETTE, 1955). Confirmada por Ames et al. (1973) esta hipótese é ainda acompanhada da idéia de que as substâncias carcinogênicas são também mutagênicas.

Para Trichopoulos, Li e Hunter. (1996) o câncer surge a partir de alterações nos genes envolvidos no controle da divisão celular. Quando uma única célula acumula um número dessas mutações, geralmente ao longo de alguns anos, ocorre uma instabilidade celular levando a um descontrole na sua proliferação. Para eles a dieta é um fator importante que predispõe a diversos tipos de câncer. O consumo excessivo de bebidas alcoólicas, alimentos gordurosos, combinados com uma vida sedentária, aumentam o risco de câncer.

Evidências a partir de estudos epidemiológicos, e em experimentos animais, sugerem a redução da incidência de câncer por meio de uma alimentação pobre em calorias e ricas em fibras, frutas e vegetais (COHEN,

1987). Vegetais comuns da nossa dieta, como o tomate, pepino, salsa, batata, cenoura, brócolis, espinafre e repolho podem inibir a ativação de carcinógenos (3-metilcolantreno e benzo[a]pireno), ou agir como agentes antimutagênicos (LAI; BUTLER; MATNEY, 1980).

Embora não se saiba muito a respeito dos benefícios específicos que os constituintes dos alimentos possam trazer para a saúde dos indivíduos, muitos estudos vêm sendo feitos no sentido de se conhecer qual o princípio ativo, encontrado nos vegetais, com potencial capaz de prevenir contra o câncer.

### **Os micronutrientes e as vitaminas na prevenção de câncer**

Muitos agentes que protegem contra o câncer foram identificados em laboratório. Podemos incluir as vitaminas A, e seus análogos (NOWAK, 1994; QIN; HUANG, 1985; XUE et al., 1998), vitamina C (MILLER; PUJADAS; GOCKE, 1995; VIJAYALAXMI; VENU, 1999) e vitamina E (NOWAK, 1994), e os compostos sem valor nutricional tais como, isotiocianatos, ditiolionas e compostos organosulfurosos. Ditiolionas, por exemplo,

<sup>1</sup> Professor Adjunto do Instituto de Genética e Bioquímica – Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia – MG. E-mail: nepomuceno@ufu.br  
Received 28/08/03 Accept 26/10/04

são agentes com potencial de quimioprevenção, encontrados no brócolis, couve-flor, repolho e couve. Uma ditioltionina sintética, chamada Oltipraz, inibiu o desenvolvimento de tumores de pulmão, cólon, glândulas mamárias e bexiga, em animais de laboratório. Isolado do brócolis, o sulforafano é um agente químico responsável pelo sabor picante dos vegetais crucíferos. Em ratos, ele bloqueia a formação de tumores mamários induzidos quimicamente (GREENWALD, 1996).

As alterações ocorridas no DNA pela deficiência de alguns micronutrientes (ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, niacina, vitamina C, Vitamina E, ferro ou zinco) são consideradas como a mais provável causa de alguns tipos de câncer (AMES, 2001). As vitaminas antioxidantes têm papel importante na prevenção de doenças. Vitaminas C, E e beta-caroteno impedem que ocorram aumento de lesões no DNA, antes e após irradiação por raios gama em linfócitos humanos (KONOPACKA; REZESZOWSKA-WOLNY, 2001). De acordo com os autores, esse efeito protetor foi observado somente quando as vitaminas foram adicionadas num período de 1 hora após a radiação. Quando adicionadas 2 horas após a radiação não ocorriam mudanças nos níveis de aberrações cromossômicas. Esses resultados sugerem, de acordo com os autores, que as vitaminas antioxidantes teriam efeito preventivo, contra a radiação, somente quando administradas no momento seguinte à exposição. Sendo assim, a vitaminas têm um papel importante na estabilidade genômica nos seres humanos.

A vitamina E é um antioxidante com importante papel na prevenção de peroxidação de lipídios (FENECH; FERGUSON, 2001). O aparecimento de hidroperóxidos, pela decomposição de lipídios, leva à formação de radicais hidroxí que têm uma forte afinidade com o DNA (LEE; OE; BLAIR, 2001). Portanto, a vitamina E reduziria a ação dessas genotoxinas endógenas produzidas pela metabolização dos lipídios.

A vitamina A, conhecida como ácido retinóico ou retinol, e a pró-vitamina A, beta-caroteno, têm muitas funções nos organismos vivos. Contudo, a mais importante é a de participar do processo fotoquímico de percepção de luz (ODIN, 1997). Muitos resultados contraditórios têm sido obtidos com relação à vitamina A e sua ação antígeno-tóxica. A atividade biológica do beta-caroteno, que é convertido em vitamina A (GEERVANI; ARUNDHATHI, 1981), sugere um efeito protetor contra o câncer. Porém, Nowak (1994) afirma que, apesar das combinações do beta-caroteno com a vitamina E e selenium terem reduzido em 21% o número de mortes por câncer no estômago, em 15.000

pessoas na China, o emprego de vitaminas antioxidantes (A e E), na prevenção de câncer é, ainda, uma questão controversa e merece maiores investigações.

Os mecanismos pelos quais o beta-caroteno exerce seus efeitos antimutagênicos não estão claros. Uma das mais interessantes propostas é a de que o beta-caroteno possui a propriedade de seqüestrar ou desativar moléculas de oxigênio na forma de radicais livres (BURTON; INGOLD, 1984; PACKER et al., 1981). Essa propriedade do beta-caroteno, de agir como um eficiente antioxidante, tem um papel importante na prevenção da ação carcinogênica de agentes químicos. Esta ação preventiva foi demonstrada por Aidoo et al. (1995), quando verificaram a ação antígeno-tóxica do beta-caroteno contra N-etil-nitrosurea (ENU). Esse agente é um carcinógeno de ação direta, que não requer ativação metabólica para produzir produtos reativos que se ligam ao DNA. De acordo com os autores, o beta-caroteno reduziria a mutagenicidade pelo seqüestro de radicais livres e, conseqüentemente, a alquilação no DNA, pelas moléculas eletrofilicas de ENU.

#### **A suplementação alimentar**

Nos últimos anos, o consumo de vitaminas, minerais e ervas como suplemento alimentar tem aumentado acentuadamente. As suplementações com vitaminas e minerais são geralmente mais utilizadas do que as ervas medicinais. As suplementações mais comuns entre os usuários nos Estados Unidos são as multivitaminas (75%), seguidas de vitamina C (42%), vitamina E (40%) e cálcio (36%). As ervas medicinais mais utilizadas são ginseng (14%) ginkgo biloba (13%) (PASCHEL, 1998). No período de julho de 1998 a final de junho de 1999 os Estados Unidos consumiram 10,4 bilhões de dólares em suplementação alimentar com vitaminas, minerais e ervas medicinais (GOTTLIEB, 1999). Estima-se que 30,6 milhões de consumidores usaram vitamina E, regularmente, em 1998 nos Estados Unidos. Destes, 60% eram mulheres com idade superior a 35 anos e média de 52 anos (HARTMAN GROUP, 2000). Em 1999 este consumo chegou a atingir 95% das famílias americanas (HASHIZUME; PARK, 2000). Dados mais recentes têm fornecido valores menores quanto ao consumo, chegando a pouco mais da metade da população adulta dos Estados Unidos usando algum tipo de suplementação alimentar (HALSTED, 2003). Em 1998 os japoneses comercializaram 18 bilhões de dólares em suplementação alimentar com vitaminas, 10 vezes mais que toda a Europa (TEAM CANADÁ, 1999).

Estudos epidemiológicos e experimentais têm estimulado um alto consumo de frutas e vegetais ricos em carotenóides na ajuda quanto à prevenção de câncer e doenças do coração. Isto se deve às pesquisas que têm demonstrado as propriedades antioxidantes e antígeno-tóxicas dos carotenóides. Contudo, os resultados de três testes na quimioprevenção de câncer de pulmão, por meio da suplementação com beta-caroteno, contrariaram, inexplicavelmente, as evidências epidemiológicas dos efeitos benéficos da dieta com carotenóides. Estes testes mostraram que o beta-caroteno não foi benéfico e que, ainda mais, induziu um aumento na incidência de câncer de pulmão e de doenças cardiovasculares (PAOLINI et al., 2003).

A suplementação alimentar com vitaminas é uma questão polêmica e que diverge entre os autores. Para Halliwell (2001) existem evidências de que a suplementação alimentar com vitamina C pode diminuir a incidência de câncer gástrico em certas populações, mas não está claro se seria a ação antioxidante, ou outra propriedade da vitamina, responsável por esta ação. Contudo, o autor afirma que não justifica, em termos de prevenção de câncer, fazer uma suplementação alimentar com vitamina C se a pessoa tem uma boa dieta alimentar.

Um estudo feito com 27 pacientes com vários tipos de câncer selecionou 13 pacientes para receberem, durante a quimioterapia, uma suplementação com vitaminas antioxidantes C, E e selênio. Os 14 pacientes restantes receberam uma bebida sem as vitaminas e selênio (grupo placebo). Antes da quimioterapia foi feita uma medida das freqüências de micronúcleos, em linfócitos do sangue periférico, para avaliar as freqüências de aberrações cromossômicas. Nesta primeira avaliação, a freqüência de micronúcleos não diferiu do grupo controle (10 pacientes saudáveis). Após o primeiro ciclo de quimioterapia ocorreu um aumento significativo nas freqüências de micronúcleo, que permaneceu durante todo o tratamento. Contudo, não houve diferença significativa, nas freqüências de micronúcleos, entre os pacientes do grupo placebo e os que receberam a suplementação alimentar com antioxidantes. De acordo com os autores, a suplementação com antioxidantes, não foi capaz de inibir a ação genotóxica do quimioterápico (ELSEENDOORN et al., 2001). Lee, Oe e Blair (2001) acreditam que a vitamina C pode induzir ou mediar a

decomposição de hidroperóxidos de lipídios em genotoxinas endógenas e este seria o motivo, de acordo com os autores, da ineficácia do uso da vitamina C na quimioprevenção do câncer.

Antunes e Takahashi (1999) avaliando o efeito protetor da vitamina C, contra a atividade clastogênica da doxorubicina (DXR), perceberam que as menores doses (100 e 200 microg./mL) apresentaram efeito protetor. Porém, nas maiores doses (500 e 1000 microg./mL) a vitamina C não apresentou efeito protetor e, ao contrário, induziu uma citotoxicidade em linfócitos humanos. Sendo assim, a eficiência da vitamina C, na proteção contra aberrações cromossômicas, é dependente da dose utilizada.

Claycombe e Meydani (2001), em suas revisões, relatam o efeito protetor da vitamina E contra as alterações cromossômicas induzidas pela oxidação do DNA. Contudo, os autores chamam a atenção para o cuidado na suplementação, simultânea, vitamina E com C, considerando uma possível ação genotóxica na associação das duas vitaminas.

Nos últimos anos, muitos estudos em animais têm demonstrado que o fitoestrógeno, encontrado principalmente na soja, apresenta um efeito quimiopreventivo. Contudo, outros estudos sugerem que o fitoestrógeno, na soja, pode, em certas circunstâncias, estimular o câncer de mama e que a suplementação não seria recomendada, particularmente para as mulheres com alto risco de câncer de mama (KURZER, 2003).

Estima-se que aproximadamente 25.000 novos artigos, experimentais, na área da quimioprevenção, tenham sido publicados nas últimas três décadas. Contudo, é problemática a extrapolação desses resultados, em laboratório, no desenvolvimento de estratégia e recomendações para uma dieta humana (KNASMÜLLER; VERHAGEN, 2002).

Talvez, o mais correto seria obedecer às recomendações dadas por Willett, Colditz e Mueller (1996), em que a prevenção do câncer pode ser feita com uma alimentação rica em vegetais, frutas e legumes, e pobre em carnes vermelhas, gorduras saturadas, sal e açúcar. Os carboidratos devem ser consumidos na forma de cereais – pão integral e arroz integral. A adição de gorduras deve ser feita na forma de gorduras desidrogenadas, que são obtidas pela alimentação de vegetais.

---

**ABSTRACT:** Diet is important to minimize but also to increase the risk of cancer. Sedentary life, environment, viruses, smoking, alcohol in excess, are all elements that contribute and are also strategic points that must be developed in cancer prevention. The consume of liquor, especially in smokers, increase the risk of cancer in breathing and digestive tracts. Lots of agents that protect against cancer have been identified in labs. We could include vitamin A and

---

its analogues, vitamin C and vitamin E, and the compounds without nutritional values, such as isothiocyanates and dithiolthione. Dithiolthiones, for example, are agents with a chemioprevention potential, found in broccolis, cauliflower and cabbage. In later years, the consume of vitamins, minerals and herbs as feed supplements have increased dramatically. The feed supplements with vitamins and minerals, in the prevention of cancer, is still a polemic matter and its efficacy is not sufficiently proved.

**UNITERMS:** Diet, Vitamins, Chemioprevention, Cancer.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIDOO, A.; LYN-COOK, L. E.; LENSING, S.; BISHOP, M. E.; WAMER, W. In vivo antimutagenic activity of beta-carotene in rat spleen lymphocytes. **Carcinogenesis**, New York, v. 16, n. 9, p. 2237-2241, Sept. 1995.

AMES, B. N. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 475, n. 1-2, p. 7-20, Apr. 2001.

AMES, B. N.; DURSTON, W. E.; EDITH Y.; LEE, F. D. Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. **Proc. Nat. Acad. Sci**, Washington, v. 70, n. 8, p. 2281-2285, Aug. 1973.

ANTUNES, L. M.; TAKAHASHI, C. S. Protection and induction of chromosomal damage by vitamin C in human lymphocytes cultures. **Teratog. Carcinog. Mutagen.**, New York, v. 19, n. 1, p. 53-59, Mar, 1999.

BURDETTE, W. J. The significance of mutation in relation to the origin of tumors: a review. **Cancer Res**, Baltimore, v. 15, n. 4, p. 201-226, Jan. 1955.

BURTON, G. W.; INGOLD, K. U. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. **Science**, Washington, v. 224, n. 4649, p. 569-573, May 1984.

CLAYCOMBE, K. J.; MEYDANI, S. N. Vitamin E and genome stability. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 475, n. 1-2, p. 37-44, Apr. 2001.

COHEN, L. Diet and cancer. **Sci. Am.**, New York, v. 257, p. 42-50, Nov. 1987. Special Issue.

ELSEENDOORN, T. J.; WEIJL, N. I.; MITHOE, S.; ZWINDERMAN, A. H.; VAN DAM, F.; ZWART, F. A.; TATES, A. D.; OSANTO, S. Chemotherapy-induced chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of cancer patients supplemented with antioxidants or placebo. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 498, n. 1-2, p. 145-158, Nov. 2001.

FENECH, M.; FERGUSON, L.R. Vitamins/ minerals and genomic stability in humans. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 475, n. 1-2, p. 1-6, Apr. 2001.

GEERVANI, P.; ARUNDHATHI, D. Influence of protein and fat on the utilization of carotene from drumstick (*Moringa oleifera*) leaves. **Indian J. Med. Res.**, New Delhi, v. 74, p. 548-553, Oct. 1981.

GOTTLIEB, B. Vitamins, Minerals, Herbs and Supplements: a year in review. **Natural Sensibility**, v. 2, n. 2, Sept. 1999. Disponível em: <<http://www.hartman-group.com/natsensII-2.html>>. Acesso em: 6 nov. 2001.

GREENWALD, P. Chemoprevention of cancer. **Sci. Am.**, New York, v. 275, n. 3, p. 96-99, Sept. 1996. Special Issue.

- HALLIWELL, B. Vitamin C and genomic stability. **Mutat. Res.** Amsterdam, v. 475, n 1-2, p. 29-35, Apr. 2001.
- HALSTED, C. H. Dietary supplements and functional foods: 2 sides of a coin? **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 77, n. 4, p. 1001-1007, Apr. 2003.
- HARTMAN GROUP. An excerpt from dietary supplement market view. **Natural Sensibility**, Washington, v. 2, n. 5, Feb. 2000. Disponível em: <<http://www.hartman-group.com/natsensII-5.html>>. Acesso em: 7 nov. 2001.
- HASHIZUME, R.; PARK, J. M. Vitamins, minerals, herbs and supplements: industry trends and analysis. **Natural Sensibility**, Washington, v. 2, n. 7, May. 2000. Disponível em: <<http://www.hartman-group.com/natsensII-7.html>>. Acesso em: 6 nov. 2001.
- KNASMÜLLER, S.; VERHAGEN, H. Impact of dietary factors on cancer causes and DNA integrity: new trends and aspects. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 40, n. 8, p. 1047-1050, Aug. 2002.
- KONOPACKA, M.; RZESZOWSKA-WOLNY, J. Antioxidant vitamins C, E and  $\alpha$ -carotene reduce DNA damage before as well as after  $\gamma$ -ray irradiation of human lymphocytes in vitro. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 491, n. 1-2, p. 1-7, Apr. 2001.
- KURZER, M. S. Phytoestrogen supplement use by women. **J. Nutr.**, Bethesda, v. 133, n. 6, p. 1983-1986. June, 2003.
- LAI, CHIU-NAN; BUTLER, M. A.; MATNEY, T. S. Antimutagenic activities of common vegetables and their chlorophyll content. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 77, n. 3, p. 245-250, Mar. 1980.
- LEE, S. H.; OE, T.; BLAIR, I. A. Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. **Science**, Washington, v. 292, n. 5524, p. 2083-2086, June, 2001.
- MILLER, B. M.; PUJADAS, E.; GOCKE, E. Evaluation of the micronucleus test in vitro using Chinese hamster cells: results of four chemicals weakly positive in the vivo micronucleus test. **Environ. Mol. Mutagen.**, New York, v. 26, n. 3, p. 240-247, Feb. 1995.
- NOWAK, R. Cancer prevention: beta-carotene: helpful or harmful? **Science**, Washington, v. 264, n. 5158, p. 500-501, Apr. 1994.
- ODIN, A. P. Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 386, n. 1, p. 39-67, Mar. 1997.
- PACKER, J. E.; MAHOOD, J. S.; MORA-ARELLANO, V. O.; SLATER, T. F.; WILSON, R. L.; WOLFENDEN, B. S. Free radicals and singlet oxygen scavengers: reaction of a peroxy-radical with beta-carotene, diphenyl furan and 1,4-diazobicyclo (2,2,2)-octane. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** Orlando, v.98, n. 4, p. 901-906, Feb. 1981.
- PAOLINI, M.; ABDEL-RAHMAN S. Z.; SAPONE, A.; PEDULLI, G. F.; PEROCCO, P.; CANTELLI-FORTI, G.; LEGATOR, M. S. Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 543, n. 3, p. 195-200, June 2003.
- PASCHEL, J. The vitamin, mineral and herbal supplement consumer. **Natural Sensibility**, Washington, v. 1, n. 1, Aug. 1998. Disponível em: <<http://www.hartman-group.com/natsensI.html>>. Acesso em: 6 nov. 2001.
- QIN, S.; HUANG, C. C. Effect of retinoids on carcinogen-induced mutagenesis in Salmonella tester strains. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 142, n. 3, p. 115-120, Mar. 1985.



TEAM CANADA. The vitamin, nutraceutical and dietary supplement market in Japan. Oct. 1999. Disponível em: <<http://ats-sea.agr.ca/public/htmldocs/e2815.htm>>. Acesso em: 7 nov. 2001.

TRICHOPOULOS, D.; L I, F. P. and HUNTER, D. J. What causes cancer? **Sci. Am.**, New York, v. 275, n. 3, p. 80-87, Sept. 1996. Special Issue.

VIJAYALAXMI, K. K.; VENU, R. In vivo anticlastogenic effects of ascorbic acid in mice. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 438, n. 1, p. 47-51, Jan. 1999.

WILLET, W. C.; COLDITZ, G. A.; MUELLER, N. E. Strategies for minimizing cancer risk. **Sci. Am.**, New York, v. 275, n. 3, p. 88-95, Sept. 1996. Special Issue.

XUE, KAI-XIAN; WU, JIAN-ZHONG; MA, GUO-JIAN; YUAN, S.; QIN, HAI-LAN. Comparative studies on genotoxicity and antigenotoxicity of natural and synthetic beta-carotene stereoisomers. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 418, n. 2-3, p. 73-78, Oct. 1998.