

Revisão de literatura: quais os efeitos de compostos bioativos nutricionais no tratamento do câncer?

What are the effects of nutritional bioactive compounds in cancer treatment?

¿cuáles son los efectos de los compuestos bioactivos nutricionales en el tratamiento contra el cáncer?

Título curto: câncer e compostos bioativos.

Deborah de Pina Jaime Moreira – Graduanda em Nutrição, Pontifícia Universidade Católica de Goiás¹.

Camila Kellen de Souza Cardoso – Doutora em Ciências da Saúde/ FM/ UFG, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás².

¹Rua t.29 n1001 Setor Bueno 74210050 – Goiânia/GO
(62) 9 9374-2038

E-mail: deborahdepinajaime@gmail.com

ORCID Deborah: 0000-0003-3690-8654

²E-mail: camilacardoso_nut@hotmail.com

ORCID Camila: 0000-0002-1246-5572

Resumo

O câncer compreende um crescimento não ordenado de células doentes e invasoras de tecidos adjacentes que causam graves alterações metabólicas, hormonais, inflamatórias, bem como desnutrição e caquexia, resultando em menor tempo e qualidade de vida. Diante das sérias complicações que o câncer causa, tem-se discutido sobre estratégias para o tratamento e prevenção das mesmas, dentre essas, destaca-se o consumo de compostos bioativos (CBAs), como os polifenóis. Objetivo: analisar na literatura científica disponível os efeitos de CBAs no tratamento do câncer. Método: revisão de literatura sistemática com artigos científicos publicados entre os anos de 2012 à 2022, a partir dos seguintes descritores em saúde (DeCS): 'fitoquímicos', 'polifenóis', 'braquiterapia', 'flavonóides', 'quercetina', 'curcumina', 'resveratrol', 'carotenoides', 'betacaroteno', 'licopeno', 'luteína', 'zeaxantinas', ' dietoterapia', 'carcinogênese', anticancerígeno', 'tratamento', 'agentes antineoplásicos'. Também foram empregados os seguintes termos de pesquisa: glicosinolatos, 'efeitos' e 'antocianina'. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos (EC), randomizados ou não, com intervenção de compostos bioativos em adultos oncológicos em tratamento. Resultados: foram analisados 16 EC, com 1.080 indivíduos, de ambos os sexos e com faixa de idade variando de 18 aos 89 anos. Foram observados resultados positivos sobre: marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, taxa de sobrevivência, níveis de antígeno específico da próstata (PSA), metilação, crescimento e tamanho do tumor, além de efeitos colaterais dos tratamentos clínicos. Conclusão: A suplementação demonstrou efeitos benéficos nos parâmetros analisados.

Palavras-chaves: polifenóis, anticâncer, dietoterapia, fitoquímicos, carcinogênese.

Abstract

The comprises an unordered growth of cells and invaders of adjacent tissues that cause serious metabolic and hormonal changes, from inflammation as well as malnutrition and cachexia, resulting in shorter time and quality of life. of cancer prevention practices of diseases, among them, cancer prevention of diseases (CBAs). Objective: to analyze the available scientific literature on the effects of CBAs in the treatment of cancer. Method: systematic literature review with scientific articles published between 2012 and 2022, based on the following health descriptors (DeCS): 'phytochemicals', 'polyphenols', 'brachytherapy', 'flavonoids', 'quercetin', ' curcumin', 'resveratrol', 'carotenoids', 'beta-carotene', 'lycopene', 'lutein', 'zeaxanthins', 'dietherapy', 'carcinogenesis', anticancer, 'treatment, 'antineoplastic agents'. The following search terms were also used: glucosinolates, 'effects', 'anthocyanin'. Inclusion criteria for clinical trials (EC), randomized or not, with intervention of bioactive compounds in oncological adults undergoing treatment. Results: 16 EC were analyzed, with 1,080, of both sexes and with ages ranging from 18 to 89 years. Risk and oxidative stress markers, survival rate, tumor-specific (PSA) markers, tumor growth and size, growth and effects of clinical treatments were analyzed. Conclusion: Supplementation calculated in the parameters, no adverse effects were found.

Keywords: polyphenols, anticancer, diet therapy, phytochemicals, carcinogenesis.

Resumen

El cancer comprende un crecimiento desordenado de células e invasores de tejidos adyacentes que provocan graves cambios metabólicos y hormonales, tanto desde inflamación como desnutrición y caquexia, resultando en menor tiempo y calidad de vida. de prácticas de prevención del cáncer de enfermedades, entre ellas, la prevención del cáncer de enfermedades (CBA). Objetivo: analizar la literatura científica disponible sobre los efectos de los CBA en el tratamiento del cáncer. Método: revisión sistemática de la literatura con artículos científicos publicados entre 2012 y 2022, con base en los siguientes descriptores de salud (DeCS): 'fitoquímicos', 'polifenoles', 'braquiterapia', 'flavonoides', 'quercetina', 'curcumina', 'resveratrol ', 'carotenoides', 'betacaroteno', 'licopeno', 'luteína', 'zeaxantinas', 'dieterapia', 'carcinogénesis', anticancerígenos, 'tratamiento, 'agentes antineoplásicos'. También se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: glucosinolates, 'effects', 'anthocyanin'. Criterios de inclusión para ensayos clínicos (CE), aleatorizados o no, con intervención de compuestos bioactivos en adultos oncológicos en tratamiento. Resultados: Se analizaron 16 CE, con 1.080, de ambos sexos y con edades que oscilaron entre 18 y 89 años. Se analizaron los marcadores de riesgo y estrés oxidativo, la tasa de supervivencia, los marcadores específicos de tumor (PSA), el crecimiento y tamaño del tumor, el crecimiento y los efectos de los tratamientos clínicos. Conclusión: Suplementación calculada en los parámetros, no se encontraron efectos adversos.

Palabras clave: polifenoles, anticancerígenos, dietoterapia, fitoquímicos, carcinogénesis.

Introdução

O câncer compreende mais de 100 tipos de doenças que possuem um crescimento não ordenado de células com capacidade de invadir tecidos e órgãos adjacentes¹. Para o ano de 2020 foram estimados mundialmente 18.094.716 novos casos de câncer, 9.894.402 de óbitos e 44.091.402 de pessoas vivendo com câncer²⁻⁴. A carcinogênese tem diversos fatores de risco, os quais variam devido ao tipo e local do tumor. Alguns fatores de risco podem ser modificáveis como o estilo de vida, ou seja, má alimentação, etilismo, tabagismo, sedentarismo, excesso de peso, risco ocupacional, exposição solar excessiva e à substâncias químicas, radiação, não aleitamento materno, uso de drogas hormonais e imunossupressão^{1,5}.

Os tipos de tumores variam conforme a localização, primária ou metastática, e o quão agressivo é, variando por sistemas: nervoso, cardiorrespiratório, trato gastrointestinal, excretor, reprodutivo – feminino e masculino, endócrino, linfático, conjuntivo, circulatório e sanguíneo. Os sinais e sintomas variam conforme o órgão acometido e o tratamento realizado, englobando inapetência, odinofagia, disfagia, mucosite, xerostomia, náuseas, vômitos, diarreia e a obstipação intestinal. Há também resistência à insulina (RI), hiperglicemia, inflamação elevada, e uma consequente dor e perda de peso involuntária, contexto que favorece a intensa depleção nutricional, ainda mais por ser uma doença que impõe um grave estresse metabólico, inclusive pelo tratamento^{6,7}.

O tratamento contra o câncer é fundamentado no estadiamento e rastreamento da doença, e as três formas mais comuns de tratamento do câncer são a cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que podem ser usadas de maneira individual ou em conjunto¹. O tratamento nutricional é alinhado a abordagem multidisciplinar e a prescrição de dieta imunomoduladora por meio de nutrientes antioxidantes e compostos bioativos de alimentos (CBAs) tem-se mostrado uma estratégia útil no tratamento adjuvante do câncer^{1,8}.

Os CBAs são substâncias presentes em pequenas quantidades no reino vegetal, com potencial efeito benéfico na promoção da saúde. De forma geral, esses compostos podem ser divididos em: polifenóis (quercetina, catequina, antocianina, curcumina, resveratrol), glicosinolatos e carotenoides (betacaroteno, licopeno, luteína e

zeaxantina)⁹. As principais alegações desses CBAs são: modulação do sistema imune e de enzimas detoxificantes, atividade antioxidante, antibiótica, antimicrobiana, antiviral, anti-inflamatória e antialérgicas, além da ação genômica que reduz o risco de doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer⁹.

Além disso, o estado nutricional dos pacientes com câncer é afetado gravemente, o que pode levar ao aparecimento de desnutrição e da caquexia juntamente com as desordens metabólicas, influenciando negativamente na evolução destes pacientes^{6,10}. Logo, compreender os benefícios e dosagens do consumo de CBAs, bem como os efeitos específicos nos parâmetros de um organismo portador de câncer é essencial para melhora do tempo de qualidade de vida do paciente oncológico. Assim, o objetivo desse estudo foi analisar na literatura científica os efeitos de CBAs no tratamento do câncer.

Métodos

A elaboração do estudo foi a partir de uma revisão sistemática de literatura por meio das bases de dados *Pubmed*, *Google Acadêmico* e *Scielo*, no período de outubro de 2021 a março de 2022. Os artigos científicos incluídos no estudo foram aqueles publicados entre os anos de 2012 à 2022, na língua inglesa, a partir dos seguintes descritores em saúde (DeCS): ‘*phytochemicals*’, ‘*polyphenols*’, ‘*brachytherapy*’, ‘*flavonoids*’, ‘*quercetin*’, ‘*curcumin*’, ‘*resveratrol*’, ‘*carotenoids*’, ‘*beta carotene*’, ‘*lycopene*’, ‘*lutein*’, ‘*zeaxanthins*’, ‘*diet therapy*’, ‘*carcinogenesis*’, *anticancer*, ‘*treatment*, ‘*antineoplastic agents*’. Também foram empregados os seguintes termos de pesquisa: ‘*glucosinolates*’, ‘*effects*’, ‘*anthocyanin*’.

Os critérios de inclusão dos artigos analisados para compor os resultados foram ensaios clínicos (EC), podendo ser randomizados ou não, com intervenção de compostos bioativos nutricionais em adultos e idosos oncológicos em tratamento. Já os critérios de exclusão englobam os estudos de revisão ou observacionais, crianças e adolescentes, estudos de prevenção, estudos sobreviventes do câncer, pesquisas *in vitro* e com animais. Além, daqueles estudos que não se relacionam com o tema proposto.

A identificação e escolha dos artigos foram realizadas conforme mostra a Figura 1. Após a pesquisa nas bases de dados citadas, de acordo com os DeCS

apresentados, foi utilizado a ferramenta de filtro dos sites que incluiu: '*Clinical Trial*', '*Randomized Controlled Trial*' e '*publication date 10 years*'. Também foi realizado a análise dos títulos e em seguida a leitura dos resumos. Ambos propiciaram a exclusão de artigos que não estavam relacionados com o tema. Por fim, foi feita a leitura completa dos artigos e aqueles que não se aplicaram a proposta do estudo foram eliminados. O fluxograma de busca abaixo demonstra como foi feita a seleção completa dos artigos usados na revisão.

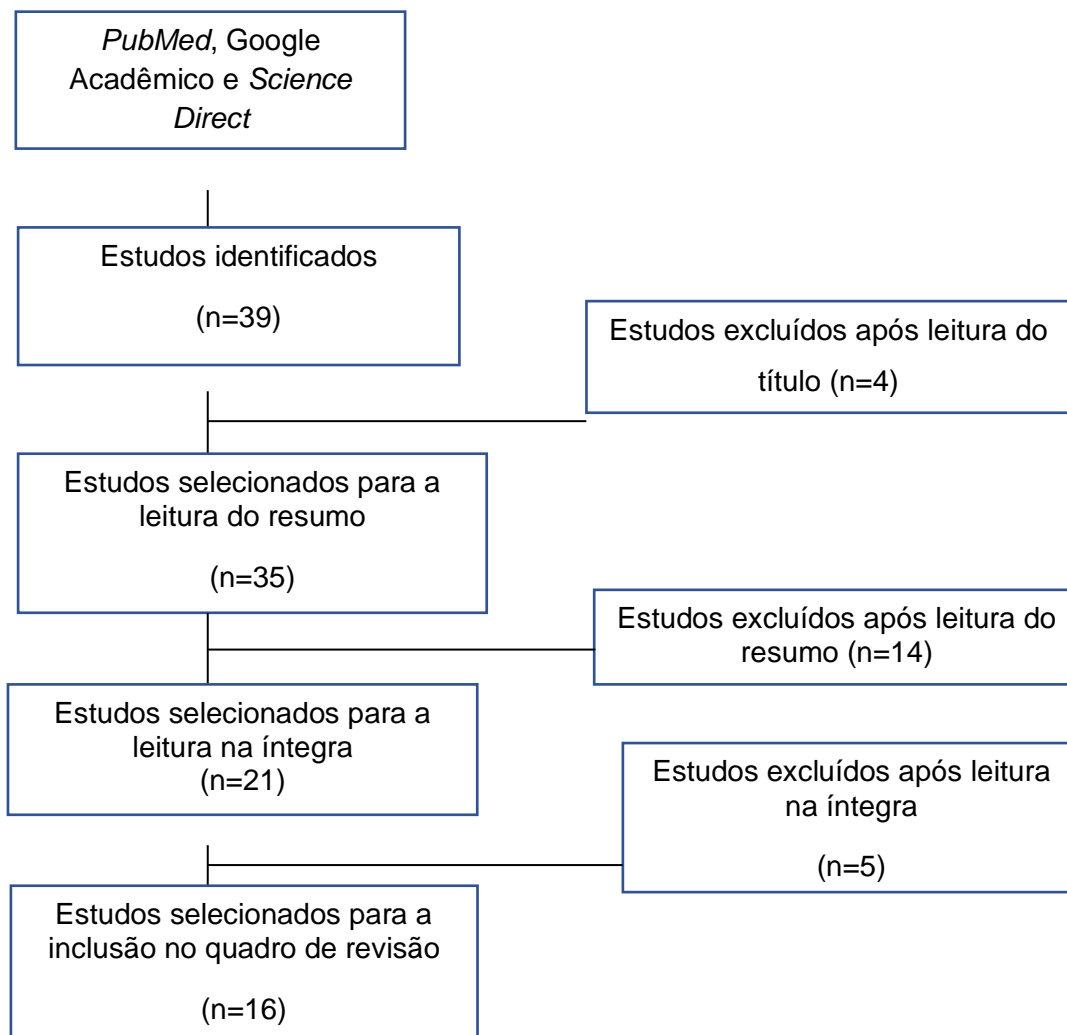


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos ECs para essa revisão.

Resultados

Foram analisados um total de 16 EC, com 1.080 indivíduos, de ambos os sexos e com faixa de idade variando de 18 aos 89 anos. Quanto aos diagnósticos, havia pacientes com câncer oral, mama, próstata, intestinal, pancreático ou colorretal. Os protocolos de intervenção variaram de acordo com a identificação do câncer, seleção de quais compostos utilizar, dosagem e o tempo de intervenção. A suplementação foi fornecida via oral de forma líquida, pó ou em cápsula e a variação de doses foi de 30mg a 4.000mg por dia de diferentes CBAs como curcumina (0,5 a 8g/dia)^{11,12,14,18,19,20,22,23}, antocianina (0,375g/dia)²⁴, licopeno (30mg/dia)^{13,17}, teaflavina (35mg/dia)¹⁶ e isoflavonas (348mg/dia)¹⁶, sulforano (90mg/dia)²⁶ e glucorafanina (180mg/dia)²⁶, além de extrato de chá verde (0,3 a 1,6g/dia)^{14,15,16,17,25}. O tempo de intervenção mínimo foi de 1 dia e máximo de um ano. Os resultados encontrados nas evidências científicas sobre os efeitos dos compostos bioativos no tratamento anticâncer seguem apresentados no quadro 1.

Quadro 1. Efeitos de compostos bioativos nutricionais no tratamento contra o câncer revisando ensaios clínicos.

Autor/ Ano	Estudo e Amostra	Protocolo de Intervenção	Resultados (p<0,05)
Cruz-Correa et al. ¹¹	EC open label Início: 5 indivíduos Fim: 5 indivíduos Diagnóstico: FAP com colectomia anterior Tratamento: colectomia prévia Sexo: ambos Idade: 21 a 54 anos	GI: 1.440 mg de curcumina e 60 mg de quercetina por dia via oral Duração: 6 meses de terapia (variação, 3-9 meses)	↓ média no número de pólipos foi de 60,4% e ↓ do tamanho do pólipos foi de 50,9%
Dhillon et al. ¹²	EC open label fase II Início: 25 indivíduos Fim: 21 indivíduos Diagnóstico: adenocarcinoma pancreático avançado Tratamento: sem tratamento prévio Sexo: ambos Idade: 43 a 77 anos	GI: 8g de curcumina via oral por dia Duração: 8 semanas	↓ do nº células tumorais PSTAT3 um paciente ↓ 73% do tumor de curta duração após o término do tratamento houve aumento rápido de citocinas inflamatórias. Regulação negativa da expressão de NF-κB, ciclooxigenase-2 e transdutor de sinal fosforilado e ativador da transcrição 3
Van Breemen et al. ¹³	ECR Duplo cego, controlado por placebo fase II Início: 131 indivíduos Fim: 105 indivíduos Diagnóstico: câncer de próstata ou hiperplasia benigna da próstata Tratamento: sem tratamento prévio Sexo: masculino Idade: 50-83 anos	GI (n=54): 30mg de licopeno na forma de oleoresina GC (n=51): placebo com óleo de soja Duração: 21 dias	GI: ↑licopeno no plasma e no tecido da próstata, houve uma tendência de ↓ nos níveis de 8-oxo-dG em homens com BPH

<p>Thomas et al.¹⁴</p>	<p>ECR Duplo-cego, controlado por placebo Início: 208 indivíduos Fim: 199 indivíduos Diagnóstico: câncer de próstata Tratamento: clínico (radio ou quimioterapia) Sexo: masculino Idade: 53 a 89 anos</p>	<p>GI: 1.200 mg/dia (300 mg de cada - mistura de romã, chá verde, brócolis e cúrcuma) GC: placebo <i>bulking</i> idêntico e antiaglomerante agentes com 10 mg de extrato de agrião Duração: 6 meses</p>	<p>GI: PSA 63,8% menor do que no GC</p>
<p>Crew et al.¹⁵</p>	<p>ECR fase IB Cego, controlado por placebo Início: 40 indivíduos Fim: 34 indivíduos Diagnóstico: câncer de mama estágio I-III Tratamento: quimioterapia prévia Sexo: feminino Idade: 21-65 anos</p>	<p>GI1 (n=16): 800mg polifenol E ao dia GI2 (n=11): 1200mg polifenol E ao dia GI3 (n=3): 1600mg polifenol E ao dia GC (n=10): placebo (não especificado) Duração: 6 meses</p>	<p>Em todos os GI: ↓[GF] em comparação ao GC, ↓[VEGF] 11,5% em 2 meses e 13,9% em 4 meses</p>
<p>Henning et al.¹⁶</p>	<p>EC Cego, aberto, fase II Início: 113 indivíduos Fim: 93 indivíduos Diagnóstico: câncer de próstata Tratamento: prostatectomia radical Idade: 40-70 Sexo: masculino</p>	<p>GIGT (n=34): 1.010mg de polifenol do chá verde + 562mg de EGCG GIBT (n=26): 80mg de polifenóis de chá preto + 28mg de EGCG + 35mg de teaflavinas + 348mg de ácido gálico GC (n=33): água Duração: 29 a 33 dias</p>	<p>O GIGT teve coloração nuclear de NFκB menor no tecido da próstata do que no GC. Polifenóis detectados no tecido da próstata em 94% do GIGT Efeito antioxidante sistêmico no GIGT. ↓ dos níveis séricos de PSA no GIGT.</p>

<p>Paur et al.¹⁷</p>	<p>ECR Cego Início: 86 indivíduos Fim: 79 indivíduos Diagnóstico: câncer de próstata Tratamento: prostatectomia radical + clínico (radio e braquiterapia) Idade: 48-75 anos Sexo: masculino</p>	<p>GI1 (n=27): consumo de produtos à base de tomate contendo 30 mg de licopeno por dia GI2 (n=25): consumo de produtos à base de tomate contendo 30 mg de licopeno por dia + selênio, w-3, isoflavonas de soja, suco de uva/romã e chá verde/preto. GC (n=27): dieta controle Duração: 3 semanas</p>	<p>GI: ↓PSA</p>
<p>Choi et al.¹⁸</p>	<p>ECR Duplo-cego, placebo controlado Início: 97 indivíduos Fim: 82 indivíduos Diagnósticos: câncer de próstata que receberam IAD Tratamento: prostatectomia radical, radioterapia e ultrassom de alta intensidade Sexo: masculino Idade: 71,5±9,0 anos (GI) e 72,9±6,0 anos (GC)</p>	<p>GI (n=39): 1440 mg/dia curcuminoide GC (n=43): placebo não identificado Duração: 6 meses</p>	<p>GI: < elevação do PSA < elevação de marcador metastático (PCa) (tendência de associação)</p>
<p>Cruz-Correa et al.¹⁹</p>	<p>ECR Duplo-cego, placebo-controlado Início: 44 indivíduos Fim: 44 indivíduos Diagnósticos: adenomas intestinais (com ou sem cirurgia) Tratamento: com ou sem colectomia parcial Sexo: ambos Idade: 18 a 85 anos</p>	<p>GI (n=21): 3.000 mg/dia curcumina GC (n=23): 3.000 mg/dia placebo (aparência idêntica) Duração: 12 meses</p>	<p>Não houve diferença estatística entre os grupos para número e tamanho dos pólipos intestinais.</p>

<p>Martinez et al.²⁰</p>	<p>EC open label Início: 49 indivíduos Fim: 45 indivíduos Diagnóstico: câncer de mama, pós-menopausa com TRH Tratamento: mastectomia e quimioterapia Sexo: feminino Idade: 40 a 81 anos</p>	<p>GI (n=45): 12,5 mg hidroxitirosol, 460 mg W3 e 50 mg curcumina por dia Duração: 1 mês</p>	<p>GI: ↓18,5% da inflamação (de 8,2±6,4 mg/L para 5,3±3,2 mg/L) ↓ maior em pacientes com PCR mais elevado inicialmente ↓ da ‘dor atual’ em 45%.</p>
<p>Paller et al.²¹</p>	<p>EC Duplo-cego, controlado por placebo Início: 125 indivíduos Fim: 112 indivíduos Diagnóstico: câncer de próstata Tratamento: prostatectomia e/ou radioterapia Sexo: masculino Idade: 53 a 88 anos</p>	<p>GI1(n=52): 500mg MPX GI2 (n=40): 4.000mg MPX GC (n=20): farinha de arroz Duração: 6 e 12 meses</p>	<p>O PSADT foi significativo em pacientes genotipados com genótipo SOD2 Alanina /Alanina em MPX.</p>
<p>Basak et al.²²</p>	<p>ECR Duplo cego, controlado por placebo, fase 1 Início: 32 indivíduos Fim: 25 indivíduos Diagnóstico: câncer oral (n= 12) e saudáveis (n= 13) Tratamento: sem tratamento prévio Sexo: ambos Idade: 33 a 75 anos</p>	<p>GI (n= 13; sendo 7 saudáveis e 6 doentes): droga botânica com múltiplos polifenóis, incluindo curcumina (APG-157) GIa (n=7 saudáveis): 3 com 100mg e 4 com 200g APG-157/dia GIb (n= 6 doentes): 3 com 100 mg e 3 com 200 mg APG-157/dia GC (n= 12; sendo 6 saudáveis e 6 doentes): pastilha de gelatina GCa (n= 6 saudáveis): 4 com 100 mg e 2 com 200 mg de gelatina/dia GCb (n= 6 doentes): 3 com 100 mg e 3 com 200 mg de gelatina/dia Duração: a cada hora por 3 horas em 1 dia</p>	<p>GI com câncer: ↓citocinas inflamatórias IL-1β, IL-6 e IL-8 e ↓bacteroidetes em amostras de saliva</p>

<p>Howells et al.²³</p>	<p>ECR Cego, aberto fase IIa Início: 27 indivíduos Fim: 5 indivíduos (22 óbitos) Análise por intenção de tratar Diagnósticos: câncer colorretal metastático com ou sem doença hepática comprovada Tratamento: quimioterapia Sexo: não especificado Idade: 53 a 78 anos</p>	<p>GI (n=18): quimioterapia + 2 g/dia curcumina GC (n=9): quimioterapia (15/15 dias) Duração: 1 a 3 meses (depende da data do óbito)</p>	<p>GI: tempo de sobrevida total 66% (RR: 0,34; IC 0,14-0,82) maior que o GC</p>
<p>Bracone et al.²⁴</p>	<p>ECR Duplo-cego; controlado por placebo Início: 193 indivíduos Fim: 193 indivíduos Diagnóstico: carcinoma de mama Tratamento: radioterapia Foi avaliada toxicidade cutânea aguda e tardia Sexo: feminino Idade: >18 anos</p>	<p>GI (n=97): 375mg de antocianina por dia GC (n=96): placebo de milho amarelo Duração: 3 ou 5 semanas</p>	<p>Alterações cutâneas foram semelhantes nos grupos intervenção e placebo. GI: ↑ moderado induzido por RT no colesterol total, HDL e triglicerídeos foi prevenido por antocianinas.</p>
<p>Henning et al.²⁵</p>	<p>ECR aberto e paralelo Cego, controlado por placebo Início: 31 indivíduos Fim: 31 indivíduos Diagnóstico: câncer de próstata pré-prostatectomia Tratamento: sem tratamento prévio Sexo: masculino Idade: 43-74 anos</p>	<p>GI (n= 15): 1g extrato de chá verde (enriquecido com 830 mg de polifenóis) + 800 mg de quercetina ao dia GC (n=16): 1g extrato de chá verde + placebo Duração: 4 semanas</p>	<p>GI: > concentração sérica de quercetina Não houve diferença significativa entre os grupos na atividade de metilação no tecido da próstata ou RBCs.</p>
<p>Lozanovski et al.²⁶</p>	<p>ECR Cego, controlado por placebo Início: 40 indivíduos Fim: 7 indivíduos Diagnóstico: adenocarcinoma pancreático Tratamento: quimioterapia paliativa Sexo: ambos</p>	<p>GI (n=29): 90mg de sulforafano + 180mg de glucorafanina ao dia GC (n=11): placebo de metilcelulose Duração: 1 ano</p>	<p>Alta taxa de abandono e a quantidade de cápsulas diárias (nº 15) levando a problemas digestivos, náuseas e vômitos GI: Análise de Kaplan-Meier revelou uma maior taxa de sobrevivência em relação ao GC</p>

	Idade: >18 anos		
<p>Siglas: APG-157 (droga botânica de polifenóis); ECP (ensaio clínico prospectivo); FAP (Polipose adenomatosa familiar); GI (grupo intervenção); GC (grupo controle); ECR (Ensaio Clínico Randomizado); IAD (privação androgênica intermitente); ORR (Taxa de resposta objetiva); PSA (antígeno prostático específico); PSTAT3 (transdutor de sinal fosforilado e ativador da transcrição 3); TRH (terapia de reposição hormonal); GT (green tea); GTE (green tea extract); GTP (green tea polyphenol); Q (quercetin); EGC (epigallocatequina plasmática); GF (growth factor). HGF (hepatocyte growth factor) ; VEGF (vascular endothelial growth factor); BPH (hiperpasia benigna da próstata); RT (radioterapia); CT (colesterol total); HDL (lipoproteína de baixa densidade); MPX (Muscadine grape skin); PSADT (Tempo de duplicação do antígeno prostático específico); 8-OHdG (8-hidroxi-2-deoxiguanosina); Polifenol E (extrato patenteado de chá verde); RBCs (Red blood cells).</p>			

Discussão

Compostos bioativos x estresse oxidativo e marcadores inflamatórios

O estresse oxidativo ocorre quando há um acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERN) dentro das células, por efeito de um desequilíbrio do sistema redox e/ou pela ausência de antioxidantes (comprometimento da defesa antioxidante). A partir disso, fatores de transcrição são ativados, produzindo em excesso citocinas pró-inflamatórias e fator de necrose tumoral, situação que provoca uma maior liberação de radicais livres, estabelecendo um ciclo vicioso e ocasionando um quadro de inflamação elevada. Esse binômio inflamação versus estresse oxidativo pode favorecer o desenvolvimento e piora de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como o caso do câncer²⁷.

Após a intervenção com CBAs foi observada redução de citocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL)1 β , IL-6 e IL-8²², redução de marcador de estresse oxidativo como 8-hidroxi-2- deoxiguanosina (8-oxo-dG)¹³ e houve diminuição da inflamação em pacientes que tinham proteína C-reativa (PCR) mais elevada no início do tratamento²⁰. Após o término da intervenção houve regulação negativa da expressão de fator nuclear potente- κ B (NF- κ B), ciclooxygenase-2 (COX2), transdutor de sinal fosforilado e ativador da transcrição III, entretanto ocorreu um aumento rápido de citocinas pró-inflamatórias¹².

As citocinas IL-1B e IL-6 são as interleucinas mais estudadas no câncer, pois são as principais mediadoras da inflamação, sendo que a IL-1 aumenta a produção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) e bloqueia o neuropeptídeo orexígeno Y (NPY), ambos relacionados a supressão da ingestão alimentar, além de estar associado com a perda de massa muscular. Já a IL-6 aumenta a expressão de oncogenes e proteínas de fase aguda, como a PCR, principal proteína associada ao estado inflamatório, além da produção exacerbada de macrófagos, monócitos, células endoteliais, fibroblastos e queratinócitos, relacionados com os processos de proteólise, perda de peso e caquexia⁶.

A IL-8 por sua vez é responsável pelo aumento da expressão de moléculas de adesão por células endoteliais, interferindo no metabolismo oxidativo e estimulando a paraceratose e a hiperkeratose²⁸. Já o 8-oxo-dG é um marcador de lesão oxidativa

fundamental para estimar os danos ao DNA após exposição a agentes cancerígenos²⁹. O NF-κB estimula processos de inflamação, tumorigênese, invasão e metástase⁶. Enquanto a COX2 é uma isoforma induzida e expressada predominantemente durante o processo inflamatório³⁰. Pacientes com doença oncológica possuem elevação desses marcadores, além de diminuir a síntese de proteínas musculares e circulantes, propiciando também, o catabolismo proteico⁶.

De forma geral sabe-se que a inflamação elevada está intimamente associada com o catabolismo proteico e a perda de peso ponderal, o que reduz sobrevida e qualidade de vida do paciente oncológico. Dessa maneira, o uso de CBAs que ajudam a combater essa inflamação, se torna uma estratégia nutricional útil na terapia nutricional de pacientes com câncer. Dentre os CBAs empregados nesses estudos, destaca-se o papel da curcumina, que possui propriedades antioxidantes pela sua capacidade de doar elétrons, ou seja, pode contribuir com a estabilização de espécies reativas de oxigênio³¹. Outras propriedades da curcumina é a atuação anti-inflamatória que leva a um possível retardo na oncogênese e um menor risco cardiovascular. Enquanto que o outro CBA utilizado no estudo, o licopeno, apresenta a maior capacidade antioxidante dentre os outros carotenoides e redução do risco de câncer de próstata⁶. Assim, o uso de tais CBAs pode contribuir na atenuação de marcadores inflamatórios, e conseqüentemente, no processo oxidativo causado pelo câncer³¹.

Compostos bioativos x melhora na taxa de sobrevivência

Taxa de sobrevivência é a probabilidade de um indivíduo sobreviver por mais de um determinado tempo que caracteriza o evento e que contribui com a determinação do prognóstico do paciente. Em relação ao câncer, a taxa de sobrevida varia devido ao tipo, estágio e localização do tumor, bem como a idade, estado geral de saúde, a resposta ao tratamento e, principalmente, se o diagnóstico foi precoce ou não. Quanto ao estágio do tumor, quando é primário, a taxa da sobrevida é maior do que quando o tumor já está em processo de metástase, pois a taxa de sobrevivência diminui consideravelmente. Logo, quando o câncer é mais agressivo, conseqüentemente exige um tratamento mais intenso, este terá finalidade curativa ou paliativa, definindo assim a chance de sobrevivência do paciente e contribuindo com a caracterização da taxa de sobrevida de acordo com o parâmetro utilizado^{32,33}.

Após intervenção com curcumina + quimioterapia, o tempo de sobrevida total foi maior do que o grupo com apenas quimioterapia²³. Nesse mesmo sentido, um estudo

com o consumo de glicosinolatos (sulforanos e a glucofarina), após análise de Kaplan-Meier, revelou uma maior taxa de sobrevivência em relação ao grupo controle²⁶.

As variáveis que definem a gravidade do câncer influenciam diretamente na taxa de sobrevivência do paciente, ou seja, a agressividade do tumor, a inflamação exacerbada, o grau de perda de peso e desnutrição, bem como a reação positiva ou negativa do tumor ao tratamento adequado imposto. Os CBAs usados nos estudos de Howells et al.²³ e Lozanovski et al.²⁶ foram a curcumina e os glicosinolatos (sulforanos e a glucofarina), todos com potencial antioxidante e antiinflamatório. O possível efeito anticarcinogênico destes compostos atuam no aumento do metabolismo e excreção dos compostos que promovem a iniciação do câncer, levando a uma maior atividade antioxidante e destoxificação celular. Além disso, os glicosinolatos impedem o desenvolvimento do tumor por meio da promoção da apoptose de células tumorais e inibição da angiogênese. Estes resultados contribuem com a melhora do quadro geral do paciente, do bom prognóstico, da melhora da resposta ao tratamento, e conseqüentemente, a sobrevida do indivíduo⁶.

Compostos bioativos x redução de PSA

O antígeno prostático específico (PSA), utilizado para rastreamento e estadiamento do câncer de próstata, é um exame sanguíneo diretamente proporcional ao risco de câncer prostático. Não há um ponto de corte definido de PSA para o diagnóstico do câncer, mas homens com PSA entre 4 e 10ng/ml, têm 25% de chance de ter a doença; enquanto, se o PSA for superior a 10ng/ml, as chances de ter a doença aumentam para 50%. Quando o PSA é muito elevado, provavelmente o câncer está disseminado em outros tecidos além da próstata³².

Após intervenção com curcuminoide, houve menor elevação do PSA e uma tendência de associação para menor elevação de marcador metastático (PCa)¹⁸. No estudo de Henning et al.¹⁶, também houve redução dos níveis de PSA após a intervenção com chá preto. O tempo de duplicação do PSA (PSADT) foi significativamente maior em pacientes com genótipo SOD2 Alanina /Alanina que receberam intervenção com *muscadine grape skin extract* (MPX)²¹. No estudo de Paur et al.¹⁷, o PSA foi menor no grupo intervenção que recebeu apenas licopeno, e também

no grupo intervenção que recebeu licopeno com selênio, W-3, isoflavonas de soja, suco de uva/romã e chá verde/preto. Nesse mesmo sentido, houve uma redução de PSA do grupo intervenção que recebeu uma mistura de romã, chá verde, brócolis e cúrcuma, quando comparado ao PSA do grupo controle¹⁴.

O CBA usado nos estudos de Choi et al.¹⁸ e de Thomas et al.¹⁴ foi o curcuminóide, um composto com potencial atividade anti-inflamatória e antioxidante, além de ser capaz de reduzir a oncogênese⁶. No estudo de Henning et al.¹⁶ e no de Thomas et al.¹⁴, foi utilizado o composto ácido gálico, presente no chá preto e chá verde, e no estudo de Paller et al.²¹, o composto resveratrol presente na uva muscadine, ambos compostos não flavonoides que possuem atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibiótica, antialérgicas e ação genômica, podendo reduzir ou inibir enzimas ciclooxigenases e as lipoxigenases relacionadas a inflamação, além da interação com receptores celulares e vias de transdução de sinais⁹.

O CBA utilizado no estudo de Paur et al.¹⁷ foi o licopeno, capaz de viabilizar atividades biológicas, como o maior controle da expressão gênica, regularização dos processos de comunicação e proliferação celular, além da modulação da defesa contra xenobióticos e atividade antioxidante⁶. Por fim, além dos compostos já citados no estudo de Thomas et al.¹⁴, os outros compostos bioativos utilizados foram a antocianina da romã e a quercetina do brócolis, ambos com atividade antioxidante, antiinflamatória, relação com menor produção de *cholesterol low-density lipoprotein* (LDL-c), melhorando o perfil lipídico sanguíneo, e conseqüentemente, diminuindo inflamação geral do corpo, bem como marcadores inflamatórios^{6,34}.

Compostos bioativos x Metilação do DNA, crescimento e tamanho do tumor

Metilação do DNA é o processo fundamental da epigenética que consiste na transferência de grupamentos metil para bases de citosinas, localizadas previamente a guaninas, por meio de uma enzima denominada DNA metil transferase (DNMT). A metilação tem importante função na regulação da expressão gênica e no silenciamento de elementos repetitivos. Quando ocorre padrões anormais no processo de metilação, tem-se alterações epigenéticas e podem surgir doenças como o câncer, no genoma. As doenças inflamatórias também têm sido associadas a metilação aberrante, havendo

mediadores químicos comuns a inflamação crônica e ao câncer, de fato. Ao contrário das mutações genéticas que são definitivas, as alterações epigenéticas podem ser reversíveis³⁵.

Entretanto, depois que se inicia o processo oncogênico, há uma solidificação das células cancerosas, e conseqüentemente estimulação do segundo estágio da oncogênese, o estágio de promoção, levando ao crescimento do tumor. Algumas variáveis são importantes para determinar a relevância, ou seja, o estadiamento do câncer, por exemplo a potência e duração do estímulo carcinogênico, se há agentes cancerígenos iniciadores, promotores e/ou aceleradores, a localização e o tipo do tumor de origem, e se há a produção de substâncias¹.

No estudo de Crew et al.¹⁵ após a intervenção com polifenol E, houve menor *factor growth* (GF), sendo o *vascular endothelial growth factor* (VEGF) 11,5% em 2 meses e 13,9% em 4. Já no estudo de Cruz-Correa et al.¹¹, houve uma redução média no número de pólipos de 60,4% e redução do tamanho do pólipos de 50,9% depois de uma intervenção com curcumina e quercetina. Em outro estudo deste mesmo autor, com intervenção de apenas curcumina, não houve diferença estatística entre os grupos para número e tamanho dos pólipos intestinais¹⁹. Por fim, no estudo de Henning et al.²⁵ após uma intervenção com chá verde, em que o principal CBA seria a quercetina, o grupo intervenção teve maior concentração sérica deste composto no tecido cancerígeno, mas não teve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle na atividade de metilação nos tecidos da próstata ou células vermelhas no sangue.

Nos estudos de Crew et al.¹⁵, Cruz-Correa et al.¹¹ e Henning et al.²⁵, os polifenóis quercetina e catequina, ambas contidos no chá verde, foram os principais CBAs manipulados na intervenção. Alguns dos benefícios que este composto pode promover são: a ação anti-inflamatória e antioxidante, proteção das células pancreáticas, inibição da oxidação do LDL-c e redução da pressão arterial prevenindo doenças cardiovasculares^{6,34}. Os efeitos biológicos das catequinas no organismo humano compreendem a ação antioxidante, a redução da peroxidação de lipídeos e de metabólitos oxidados do DNA, a diminuição do risco de isquemia e câncer, além da redução de gordura corporal. Ainda, o composto epigallocatequina galato (EGCG), presente nas catequinas, pode atuar na inibição do crescimento do tumor, bem como em sua proliferação, migração e angiogênese do câncer de mama, além do aumento da taxa

de metabolismo basal, inibição da lipogênese, maior oxidação de gorduras e aumento da expressão do transportador de glicose 4 (GLUT-4)⁶. Entretanto, a quimioprevenção usando polifenóis do chá verde possui certos obstáculos, como a limitada biodisponibilidade e o longo metabolismo durante e após a absorção no intestino delgado, implicando no menor aproveitamento dos potenciais benefícios do chá verde³⁶.

Compostos bioativos: efeitos colaterais dos tratamentos clínicos

Os efeitos colaterais do câncer englobam, em geral, alterações metabólicas, como síntese hormonal, variações no metabolismo energético, proteico, glicídico e lipídico. Ocorre também maior produção de citocinas pró-inflamatórias e de fatores de crescimento o que aumenta o estado inflamatório geral, degradação da massa magra, lipólise, destruição de órgãos e tecidos vizinhos por compressão, sangramentos, bem como infecções secundárias a imunossupressão⁶. Sendo assim, o estado nutricional dos pacientes com câncer também é afetado, o que pode levar ao aparecimento de desnutrição e da caquexia juntamente com as desordens metabólicas, influenciando negativamente na evolução destes pacientes. Além do mais, tem-se as complicações do próprio tratamento¹⁰.

Após a intervenção com antocianina no estudo de Bracone et al.²⁴, as alterações cutâneas (distensibilidade, elasticidade bruta, líquida e biológica, e viscoelasticidade) foram semelhantes nos grupos, entretanto o grupo intervenção teve aumento moderado, induzido por radioterapia, no colesterol total (CT), *cholesterol high-density lipoprotein* (HDL-c) e triglicerídeos, resultando na capacidade preventiva da antocianinas. No estudo de Choi et al.¹⁸, os eventos adversos foram menores para intervenção. As antocianinas, CBA utilizado no estudo de Bracone et al.²⁴, apresentam atividade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana, promove a menor formação da lipoproteína de baixa densidade (LDLc) e agregação plaquetária, além de melhorar a glicemia de jejum e a pós-prandial, assim como o colesterol total. Também possui efeito vasodilatador, oportunizando o tratamento de doenças cardiovasculares associadas⁶.

As antocianinas dietéticas podem influenciar na prevenção da iniciação do câncer devido suas propriedades antioxidantes: por meio da eliminação direta de espécies reativas de oxigênio (EROs) mediada por antocianinas, da estimulação da

expressão de enzimas de desintoxicação de fase II, da redução na formação de aditivos oxidativos de DNA e inibição da mutagênese por toxinas e cancerígenas. As antocianinas também são potentes inibidores do crescimento de células cancerígenas devido à sua capacidade de aumentar os níveis de inibidor de quinase e proteínas reguladoras do ciclo celular, como p53, p21 e p27, que interrompem o ciclo celular e induzem tais células a apoptose. Podem também manter a integridade da barreira intestinal por *down regulation* da atividade de Matrix metalloproteinase (MMP-2 e MMP-9), inibindo a progressão do câncer gastrointestinal, e consequentemente, da metástase. No entanto, é importante salientar que muitos dos efeitos benéficos documentados das antocianinas são em estudos baseados em células e em modelos animais experimentais³⁷. Portanto, no estudo de Bracone et al.²⁴, os efeitos observados foram em relação ao perfil lipídico, mas que também está relacionado ao nível inflamatório. No estudo de Choi et al.¹⁸, o CBA usado foi o curcuminoide, já citado neste estudo, um potencial flavonoide com efeitos antioxidantes e antiinflamatórios⁶.

Vale discutir que no estudo de Lovanovski et al.²⁶, houve alta taxa de abandono possivelmente devido a elevada quantidade de cápsulas ingeridas diariamente (nº 15), o que levou a certos efeitos colaterais como problemas digestivos, náuseas e vômitos.

Conclusão

Portanto, no tratamento do câncer e também para melhora da qualidade de vida do paciente oncológico, o consumo de CBAs pode ser benéfico em relação a alguns efeitos específicos como a diminuição dos marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo, melhora na taxa de sobrevivência, redução do PSA, da metilação, do crescimento e tamanho do tumor. Também foram observados melhora dos efeitos colaterais dos tratamentos clínicos.

De fato é necessário conhecer toda a estrutura molecular de cada composto, para então se relacionar com seus efeitos biológicos e a ação na promoção da saúde humana. Logo, também é preciso identificar a atividade do composto *in vitro* e *in vivo*, a sua biodisponibilidade nos processos de digestão, absorção e excreção no organismo humano. Portanto, são necessários mais estudos a longo prazo para determinar doses

ideais e seguras de cada compostos bioativo, além de tempo intervenção, uso crônico ou agudo.

Contribuições individuais:

Deborah de Pina: definição do tema, pesquisa dos artigos, elaboração do projeto, escrita e revisão do artigo.

Camila Cardoso: orientação e supervisão acadêmica, correção e revisão final do projeto e do artigo.

Fontes de financiamento:

Nada a declarar.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Referências

1. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Brasil). ABC DO CANCER - Abordagens Básicas para o Controle do Câncer 6 ed. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2020.

2. WHO - World Health Organization. IARC - International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN - Global Cancer Observatory. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2020a. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522p

rev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D. Acesso em: 10 abr 2022.

3. WHO - World Health Organization. IARC - International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN - Global Cancer Observatory. Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2020b. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D. Acesso em: 10 abr 2022.

4. WHO - World Health Organization. IARC - International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN - Global Cancer Observatory. Estimated number of prevalent cases (5-year) worldwide, both sexes, all ages. 2020c. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Atrue%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D. Acesso em: 10 abr 2022.

5. Devita, V. Cancer - Principles and Practice of Oncology. 11. ed. Lippincott-Raven, 2020.

6. Cuppari, L. Nutrição Clínica no Adulto. 4 ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2019.

7. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2016 Nov 30;30(12):1165–80.

8. Chu E. Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual 2020. S.L.: Jones & Bartlett Learning; 2019.

9. Cozzolino, S. M.; Cominetti, C. Bases Bioquímicas e fisiológicas da Nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. Barueri, São Paulo: Manole, 2013.

10. BRASPEN - Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. 1o Suplemento Diretrizes BRASPEN de Nutrição Parenteral e Enteral. 2019 Jan; 34(1): 2-32.

11. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, Zhao R, Hyland LM, Wexner SD, et al. Combination Treatment With Curcumin and Quercetin of Adenomas in Familial Adenomatous Polyposis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Aug;4(8):1035–8.

12. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research [Internet]*. 2008 [cited 2019 Nov.4];14(14):4491–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18628464>.

13. Van Breemen RB, Sharifi R, Viana M, Pajkovic N, Zhu D, Yuan L, et al. Antioxidant Effects of Lycopene in African American Men with Prostate Cancer or Benign Prostate Hyperplasia: A Randomized, Controlled Trial. *Cancer Prevention Research*. 2011 Mar 23;4(5):711–8.

14. Thomas R, Williams M, Sharma H, Chaudry A, Bellamy P. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer—the UK NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2014 Mar 11;17(2):180–6.

15. Crew KD, Ho KA, Brown P, Greenlee H, Bevers TB, Arun B, et al. Effects of a green tea extract, Polyphenon E, on systemic biomarkers of growth factor signalling in women with hormone receptor-negative breast cancer. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2014 Mar 19;28(3):272–82.
16. Henning SM, Wang P, Said JW, Huang M, Grogan T, Elashoff D, et al. Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy. *The Prostate*. 2014 Dec 24;75(5):550–9.
17. Paur I, Lilleby W, Bøhn SK, Hulander E, Klein W, Vlatkovic L, et al. Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA. *Clinical Nutrition*. 2017 Jun;36(3):672–9.
18. Choi YH, Han DH, Kim S, Kim M, Sung HH, Jeon HG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation. *The Prostate*. 2019 Jan 22;79(6):614–21.
19. Cruz-Correa M, Hyland LM, Marrero JH, Zahurak ML, Murray-Stewart T, Casero RA, et al. Efficacy and safety of curcumin in treatment of intestinal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 May 21];155(3):668–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120769/>
20. Martínez N, Herrera M, Frías L, Provencio M, Pérez-Carrión R, Díaz V, et al. A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study. *Clinical and Translational Oncology*. 2018 Oct 6;21(4):489–98.
21. Paller CJ, Zhou XC, Heath EI, Taplin M-E, Mayer T, Stein MN, et al. Muscadine Grape Skin Extract (MPX) in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Cancer Research*. 2017 Nov 7;24(2):306–15.
22. Basak SK, Bera A, Yoon AJ, Morselli M, Jeong C, Tosevska A, et al. A randomized, phase 1, placebo-controlled trial of APG-157 in oral cancer demonstrates systemic absorption and an inhibitory effect on cytokines and tumor-associated microbes. *Cancer*. 2020 Apr 15;126(8):1668–82.
23. Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, Barber S, Walter H, Sidat Z, et al. Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. *The Journal of nutrition* [Internet]. 2019;149(7):1133–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31132111>.
24. Bracone F, De Curtis A, Di Castelnuovo A, Pilu R, Boccardi M, Cilla S, et al. Skin toxicity following radiotherapy in patients with breast carcinoma: is anthocyanin supplementation beneficial? *Clinical Nutrition*. 2021 Apr;40(4):2068–77.
25. Henning SM, Wang P, Lee R-P, Trang A, Husari G, Yang J, et al. Prospective randomized trial evaluating blood and prostate tissue concentrations of green tea polyphenols and quercetin in men with prostate cancer. *Food & Function*. 2020;11(5):4114–22.
26. Lozanovski VJ, Polychronidis G, Gross W, Gharabaghi N, Mehrabi A, Hackert T, et al. Broccoli sprout supplementation in patients with advanced pancreatic cancer is difficult despite positive effects—results from the POUWER pilot study. *Investigational New Drugs*. 2019 Jun 27;38(3):776–84.
27. Soares EDR, Monteiro EB, Da Silva RC, Batista A, Sobreira F, Mattos T, et al. Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2015 Dec 30;14(3).
28. Varevella, P. P. V.; Wilva, C. N. F. Citocinas, interleucina, interferons, resposta imunológica. *Revista Brasileira de alergia e imunopatologia*. São Paulo, 2001. 2001; 24(4):146-154.

29. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*. 2009 May 7;27(2):120–39.
30. Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Nov 10];54(3):448–64. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rba/v54n3/v54n3a17.pdf>.
31. Anjomoshoa S, Namazian M, Noorbala MR. The Effect of Solvent on Tautomerism, Acidity and Radical Stability of Curcumin and Its Derivatives Based on Thermodynamic Quantities. *Journal of Solution Chemistry*. 2016 Jun 4;45(7):1021–30.
32. American Cancer Society; 2000. Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging, 2022. Available from: <http://cancer.org>
33. INCA: Tratamento do câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/cirurgia>. Acesso em: 13 abr 2022.
34. Mitchell AE, Hong Y-J, Koh E, Barrett DM, Bryant DE, Denison RF, et al. Ten-Year Comparison of the Influence of Organic and Conventional Crop Management Practices on the Content of Flavonoids in Tomatoes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007 Jul;55(15):6154–9.
35. Oliveira NFP de, Planello AC, Andia DC, Pardo AP de S. Metilação de DNA e Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2010 Dec 31;56(4):493–9.
36. Lu H, Meng X, Li C, Sang S, Patten C, Sheng S, et al. Glucuronides of Tea Catechins: Enzymology of Biosynthesis and Biological Activities. *Drug Metabolism and Disposition*. 2003 Apr 1;31(4):452–61.
37. Dharmawansa KVS, Hoskin DW, Rupasinghe HPV. Chemopreventive Effect of Dietary Anthocyanins against Gastrointestinal Cancers: A Review of Recent Advances and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Sep 8;21(18):6555.