

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Raíra Mesquita Maschmann

## **Carotenóides e o Risco de Câncer**

Porto Alegre, 2013

Raíra Mesquita Maschmann

## **Carotenóides e o Risco de Câncer**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação  
apresentado ao Curso de Nutrição da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
como requisito parcial para obtenção do grau  
de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Aline Petter Schneider

Porto Alegre, 2013

Raíra Mesquita Maschmann

## **Carotenóides e o Risco de Câncer**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “**Carotenóides e o Risco de Câncer**”, elaborado por Raíra Mesquita Maschmann, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Martine Elisabeth Kienzle Hagen – UFRGS

---

Nutr<sup>a</sup> Me. Simone Pereira Fernandes – UFRGS

---

Orientadora – Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aline Petter Schneider – UFRGS

Dedico este trabalho aos pacientes do Centro de Pesquisa em Oncologia, que são fonte de inspiração e motivação diárias.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me presenteado com uma família e amigos tão especiais e por sempre me proteger e iluminar o meu caminho.

Aos meus pais, Jolecy e Arlene, pessoas incrivelmente generosas, pelo amor incondicional, pelo apoio em todos os momentos, e por serem a razão por trás de todas as minhas conquistas.

Aos meus manos, Fabrício e Gabriela, por ajudarem a formar a família perfeita em que tive o privilégio de nascer e por serem meus parceiros, amigos de verdade sempre prontos para oferecer um carinho.

Ao Padrinho Arnaldo e à Madrinha Mariazinha, meus segundos pais, por sempre confiarem em mim, me ajudarem em tudo e por serem um porto seguro.

Ao meu amor, Matheus, pelo seu companheirismo, dedicação e amor ao longo destes anos. E também à sua família, que me acolhe com tanto carinho, e que conquistou o meu coração.

À minha querida amiga Bárbara, um anjo “sem asas”. Pela amizade tão pura e verdadeira e pela compreensão nos meus momentos de ausência.

Ao meu primo e grande amigo Marcel. Por compartilhar comigo sua genialidade e suas palavras de inspiração e apoio.

À equipe do Centro de Pesquisa em Oncologia, pela oportunidade de vivenciar a pesquisa clínica e por todo o auxílio e suporte.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela educação de excelência e aos professores do curso de Nutrição, pelos ensinamentos e ideias compartilhados. Em especial, à minha querida orientadora, Professora Aline Schneider, pessoa iluminada que contribui, de maneira expressiva, para minha formação acadêmica e profissional.

A todos vocês, meus mais sinceros agradecimentos. É realmente muito bom e gratificante poder contar com todos vocês!

*“Não há plantas boas para comida que não o sejam também para cura. O excesso é que causa problemas.”*

*(Umberto Eco)*

## RESUMO

A expectativa de vida ao nascer, no Brasil, vem aumentando progressivamente. O número de indivíduos mais jovens caiu, enquanto o contingente de indivíduos de 15 a 64 anos aumentou. Desta maneira, ao longo dos anos, a população da terceira idade praticamente duplicou sua proporção. Isto significa que o número de pessoas que passam a compor as faixas etárias que apresentam maior risco de desenvolver câncer vai aumentando.

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo. Estimativas válidas para os anos de 2012 e 2013 no Brasil apontam para a ocorrência de, aproximadamente, 518.510 casos novos de câncer por ano. Este é um número que já nos indica a magnitude deste problema no país.

Câncer é uma doença que depende de dano ao DNA (o qual pode ser promovido por radicais livres), seguido por uma série de mutações genéticas. Este processo acaba por transformar uma célula normal em uma célula tumoral. Além de fatores genéticos, a ocorrência de câncer também depende de uma interação destes a outros fatores externos, dentre os quais: carcinógenos físicos, carcinógenos químicos e carcinógenos biológicos.

Grande proporção das mortes por câncer se deve a cinco fatores dietéticos e comportamentais principais: alto índice de massa corporal, baixo consumo de frutas e vegetais, falta de atividade física, uso de tabaco e ingestão de álcool. Ou seja, muitas mortes poderiam ser evitadas com simples mudanças nos hábitos de vida. É grande a necessidade de investimento na promoção de saúde, por meio de ações preventivas.

Pesquisas realizadas em animais e em humanos têm mostrado que compostos antioxidantes podem modificar o processo de carcinogênese, ao prevenir o dano causado por radicais livres.

O papel antioxidante dos carotenóides tem sido proposto como mecanismo de ação para a função mais destacada destes compostos atualmente – a inibição de câncer. Inúmeros estudos epidemiológicos têm demonstrado que o elevado consumo de frutas e hortaliças reduz o risco de vários tipos de câncer.

Considerando, portanto, os relatos de que o consumo de carotenóides pode proteger contra o desenvolvimento de câncer e que esta possível associação ainda é controversa, é de grande importância analisar os achados existentes na literatura quanto à relação entre o consumo de carotenóides ou sua concentração no sangue e o desenvolvimento de neoplasias.

As evidências referentes a fatores alimentares e o câncer ainda são incertas. Uma avaliação completa do papel da dieta envolveria medidas amplas da alimentação, com a soma de fatores que poderiam proteger contra o câncer a outros que poderiam aumentar os riscos de desenvolver esta doença.

Palavras-chave: câncer, carotenóides, prevenção.



## ABSTRACT

Life expectancy at birth in Brazil has been increasing. The number of younger individuals has decreased, while the number of individuals aged between 15 and 64 years has increased. Thus, over the years, the population of seniors nearly doubled its proportion. It means that the number of people that are in the group with highest risk of developing cancer is increasing.

Cancer is a leading cause of death worldwide. Estimates for the years 2012 and 2013 in Brazil point to the occurrence of approximately 518,510 new cases of cancer per year. This number alone indicates the magnitude of the problem in our country.

Cancer is a disease that depends on DNA damage (which may be promoted by free radicals) followed by a number of genetic mutations. This process ends up transforming a normal cell into a tumor cell. In addition to genetic factors, the occurrence of cancer also depends on the interaction of these to other external factors, which include: physical carcinogens, chemical carcinogens and biological carcinogens.

Large proportions of deaths from cancer are due to five main behavioral and dietary factors: high body mass index, low consumption of fruits and vegetables, physical inactivity, tobacco use and alcohol intake. Meaning that many deaths could be prevented with simple changes in lifestyle. There is great need for investment in promoting health through preventive actions.

Trials conducted in animals and humans have shown that antioxidants may modify the carcinogenic process, by preventing damage caused by free radicals.

The antioxidant role of carotenoids has been proposed as a mechanism of action for the most outstanding feature of these compounds currently - the inhibition of cancer. Numerous epidemiological studies have shown that high consumption of fruits and vegetables reduces the risk of many types of cancers.

Therefore, considering previous studies that suggest that the consumption of carotenoids may protect against the development of cancer and that this possible association is still controversial, it is of great importance to examine findings regarding the relationship between intake of carotenoids and their concentration in blood and the development of malignancies.

Evidence co-relating dietary factors to cancer is still uncertain. A full assessment of the role of diet would involve quantifications of food and supplements taken, along with analysis of the factors that could prevent to others that could promote cancer.

Keywords: cancer, carotenoids, prevention.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Composição etária relativa (%) nos censos demográficos brasileiros de 1960 a 2000.....10

Tabela 2 – Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária.....12

## SUMÁRIO

<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	12
1.1 Histórico.....	12
1.2 Epidemiologia.....	13
1.3 Carcinogênese.....	15
1.4 Prevenção.....	16
1.5 Carotenóides .....	17
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	19
<b>3 OBJETIVO</b> .....	20
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	21
<b>4 ARTIGO DE REVISÃO</b> .....	24
<b>ANEXO – Normas de Publicação da Revista <i>Nutrition Research</i></b> .....	42

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Histórico

É comum pensarmos no câncer como uma doença moderna, porém ao voltar um pouco na história, veremos que este não é o caso. O câncer e as doenças cardíacas são as doenças mais comuns e as principais causas de óbito na terceira idade. E foi apenas no final do século XX que uma grande proporção da população passou a viver sétima, oitava e nona décadas de vida, nas quais as doenças crônicas são mais comuns (BOYLE; LEVIN, 2008).

Se observarmos a nível nacional, veremos que o perfil das enfermidades que acometem a população tem se modificado. Conforme observações datadas da década de 60, as doenças infecciosas e parasitárias deixaram de ser a principal causa de morte, e foram sendo substituídas por doenças crônicas, mais especificamente doenças do aparelho circulatório e neoplasias. Esta transição tem como principal motivo o envelhecimento da população, o qual é resultante, fundamentalmente, das ações de promoção e recuperação da saúde. Além de avanços no tratamento, controle e até mesmo cura de doenças que seriam fatais, tais como cólera, diabetes, desnutrição, doenças da infância e doenças infecciosas como, por exemplo, tuberculose (INCA, 2011; BOYLE; LEVIN, 2008).

A expectativa de vida ao nascer, no Brasil, vem aumentando progressivamente. No início do século XX, o brasileiro tinha uma expectativa de vida ao nascer de menos de 35 anos e, ao final, em 2000, essa já era de 68 anos. A redução tanto das taxas de natalidade quanto das de mortalidade em idades prematuras contribuíram para a mudança na estrutura etária da população, tornando-a mais velha do ponto de vista demográfico (INCA, 2013).

A tabela a seguir retrata a demonstração do envelhecimento da população brasileira. Entre 1960 e 2000, nota-se que a participação dos indivíduos mais jovens caiu, enquanto o contingente de indivíduos de 15 a 64 anos aumentou. Nesse intervalo de tempo, a população da terceira idade (65 anos ou mais) praticamente duplicou sua proporção. Desta maneira, progressivamente, o número de pessoas que passam a compor as faixas etárias que apresentam risco de desenvolver câncer vai aumentando (INCA, 2013).

Tabela 1 - Composição etária relativa (%) nos censos demográficos brasileiros de 1960 a 2000

Faixa Etária	Ano / População %					
	1960	1970	1980	1990	1996	2000
<b>0-14</b>	42,60	42,01	38,20	34,72	31,54	29,60
<b>15-64</b>	54,50	54,65	57,68	60,45	62,85	64,55
<b>65 e mais</b>	2,90	3,34	4,01	4,83	5,35	5,85

Fonte: INCA, 2003.

A melhoria que vem ocorrendo nos métodos diagnósticos, além do aumento na expectativa de vida é o que levou a um aumento no número de casos de câncer sendo diagnosticados. Os aprimoramentos em técnicas de exames de imagens também tem sido marcantes, bem como em outros instrumentos de diagnóstico (BOYLE; LEVIN, 2008).

Antigamente, tinha-se a percepção de que câncer era uma doença típica de países desenvolvidos e com recursos financeiros fartos. Esta imagem vem mudando ao longo das quatro últimas décadas, onde pode-se perceber que os países em desenvolvimento (especialmente aqueles com poucos recursos financeiros) tem contribuído com a maior parte do ônus global do câncer. Esta dinâmica acabou levando esta doença a ser considerada como um grande problema de saúde pública no mundo nas últimas décadas (INCA, 2011).

## 1.2 Epidemiologia

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, tendo contribuído com 7,6 milhões de mortes (cerca de 13% de todas as mortes) em 2008 (WHO, 2013; DECIT, 2007). E as projeções são de que estes números continuem crescendo. Estima-se que, em 2030, esta doença irá contribuir com 13,1 milhões de mortes no mundo (WHO, 2013).

Dados epidemiológicos demonstram que os tipos de câncer mais comuns em países com maiores recursos financeiros são os de pulmão, mama, próstata e cólon, enquanto que nos países com baixo e médio recursos, predominam os cânceres de estômago, fígado, cavidade oral e colo do útero (INCA, 2011; BRODY, 1994).

As estimativas válidas para os anos de 2012 e 2013 no Brasil apontam para a ocorrência de, aproximadamente, 518.510 casos novos de câncer por ano. Este número, por si só, já nos indica a magnitude deste problema no país (INCA, 2011; FERLAY et al., 2008).

Para o sexo masculino, os tipos mais incidentes de câncer serão os de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago, enquanto que para o sexo feminino serão os cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireóide (INCA, 2011). Os tipos de câncer que mais matam são os de pulmão, estômago, fígado, cólon e mama (WHO, 2013).

Conforme a tabela abaixo, o câncer mais incidente na população brasileira no biênio 2012/2013 será o de pele não melanoma com 134.000 novos casos, em seguida: próstata (60.000), mama feminina (53.000), cólon e reto (30.000), pulmão (27.000), estômago (20.000) e colo do útero (18.000). Dentre todos os tipos de câncer, são esperados 257.870 novos casos para o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino (INCA, 2011).

Tabela 2 – Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	60.180	62,54	15.660	75,26	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	52.680	52,50	18.160	76,02
Colo do Útero	-	-	-	-	17.540	17,49	5.050	21,72
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	17,90	4.520	21,85	10.110	10,08	3.060	13,31
Cólon e Reto	14.180	14,75	4.860	23,24	15.980	15,94	5.850	25,27
Estômago	12.670	13,20	3.200	15,34	7.420	7,42	2.170	9,47
Cavidade Oral	9.990	10,41	2.760	13,34	4.180	4,18	1.130	4,92
Laringe	6.110	6,31	1.540	7,56	-	-	-	-
Bexiga	6.210	6,49	1.900	9,28	2.690	2,71	680	3,72
Esôfago	7.770	8,10	1.500	7,26	2.650	2,67	520	2,27
Ovário	-	-	-	-	6.190	6,17	2.220	9,53
Linfoma não Hodgkin	5.190	5,40	1.580	7,66	4.450	4,44	1.560	6,85
Glândula Tireóide	-	-	-	-	10.590	10,59	3.490	14,67
Sistema Nervoso Central	4.820	5,02	1.190	5,82	4.450	4,46	1.200	5,23
Leucemias	4.570	4,76	1.180	5,81	3.940	3,94	1.180	5,02
Corpo do Útero	-	-	-	-	4.520	4,53	1.700	7,39
Pele Melanoma	3.170	3,29	810	4,05	3.060	3,09	790	3,46
Outras Localizações	43.120	44,80	11.100	53,33	36.720	36,61	10.320	44,50
<b>Subtotal</b>	<b>195.190</b>	<b>202,85</b>	<b>51.780</b>	<b>248,60</b>	<b>189.150</b>	<b>188,58</b>	<b>59.280</b>	<b>254,86</b>
Pele não Melanoma	62.680	65,17	14.820	70,39	71.490	71,30	15.900	66,36
<b>Todas as Neoplasias</b>	<b>257.870</b>	<b>267,99</b>	<b>66.400</b>	<b>318,79</b>	<b>260.640</b>	<b>259,86</b>	<b>75.180</b>	<b>323,22</b>

Fonte: INCA, 2011.

De maneira geral, as regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores taxas brutas de incidência, a região Centro-Oeste apresenta taxas intermediárias e as regiões Norte e Nordeste apresentam as menores taxas brutas de incidência de câncer no Brasil (INCA, 2011).

### 1.3 Carcinogênese

Embora possamos perceber um aumento no número de casos de câncer pelo fato de estarem sendo melhor diagnosticados, também houve um aumento real no número de pessoas que desenvolvem câncer por estarem expostas a agentes etiológicos e fatores de risco cancerígenos. A redefinição dos padrões de vida, que vem a ser desencadeada pelo processo global de industrialização tem reflexos importantes no perfil epidemiológico das populações (BOYLE; LEVIN, 2008; DECIT, 2007).

Câncer ou neoplasia ou tumor maligno são as possíveis denominações de uma ampla e numerosa família de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. De maneira simples, a carcinogênese pode ser caracterizada pelo rápido crescimento de células anormais que crescem além de limites razoáveis, as quais podem então invadir tecidos adjacentes do corpo e, em alguns casos, se disseminar para outros órgãos. Porém, vemos que o processo completo de carcinogênese é muito mais complexo, uma vez que os fatores de risco e as características específicas de cada neoplasia variam consideravelmente conforme o órgão, e ainda mais, conforme o tipo de tumor dentro de um mesmo órgão (WHO, 2013).

Atualmente, há inúmeros modelos de carcinogênese propostos. Pesquisadores têm mostrado que o câncer é uma doença que depende de dano ao DNA, seguido por uma série de mutações genéticas, que acabam por transformar uma célula normal em uma célula tumoral. O dano ao DNA pode ser promovido por radicais livres. Para que esta célula se transforme em um tumor maligno, alguns aspectos são fundamentais. São estes: potencial replicativo ilimitado, poder de realizar apoptose, auto-suficiência em fatores de crescimento e insensibilidade a fatores anti-crescimento. Estes aspectos refletem as características básicas de um tumor, que os permitem crescer, invadir tecidos e formar metástases. Embora este seja um modelo simplista, tem a capacidade de ilustrar que a carcinogênese é um processo longo, que depende de muitos processos e que pode levar décadas para se consolidar (VOGELSTEIN; KINZLER, 2004; HANAHAN; WEINBERG, 2000; BRODY, 1994).



Além dos fatores genéticos citados neste exemplo de modelo de carcinogênese, a ocorrência de câncer também depende de uma interação destes a outros fatores externos, dentre os quais: carcinógenos físicos (radiação ionizante e radiação ultra-violeta), carcinógenos químicos (componentes da fumaça do tabaco, aflatoxinas, arsênico, entre outros) e carcinógenos biológicos (infecções de alguns tipos de vírus, bactérias ou parasitas) (WHO, 2013).

#### 1.4 Prevenção

Os dados apresentados, que demonstram este aumento expressivo na prevalência do câncer, apontam para a necessidade de que os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) se esforcem no sentido de dar atenção adequada aos doentes. Além disso, fica clara a necessidade de grande investimento na promoção de saúde, por meio de estratégias que levem à modificação dos padrões de exposição aos fatores de risco para o câncer, ou seja, por meio de ações preventivas (DECIT, 2007).

As ações de prevenção e enfrentamento do câncer devem incluir: educação em saúde, programas de prevenção voltados a indivíduos e a grupos (com ênfase em ambientes de trabalho e em escolas). Elas devem ter como base informações de qualidade, que sejam consolidadas, atualizadas e representativas da sociedade (INCA, 2011).

A redução da carga do câncer pode ser promovida a partir da implantação de medidas preventivas, tais como controle do tabagismo, vacinação para hepatite, bem como promoção de hábitos de vida mais saudáveis, que incluem modificações no padrão alimentar e combate ao sedentarismo (INCA, 2011).

De acordo com a OMS, aproximadamente 30% das mortes por câncer se devem a cinco fatores dietéticos e comportamentais principais: alto índice de massa corporal, baixo consumo de frutas e vegetais, falta de atividade física, uso de tabaco e ingestão de álcool. Ou seja, aproximadamente um terço destas mortes poderiam ser evitadas com simples mudanças nos hábitos de vida (WHO, 2013, INCA, 2008; DOLL; PETO, 1981).

Modificações nos hábitos de consumo alimentar, mais especificamente por meio do aumento da ingestão de frutas, legumes e verduras com a substituição de alimentos com altas concentrações de gorduras saturadas, açúcar e sal fornecem ao organismo componentes

protetores como carotenóides, vitaminas antioxidantes, compostos fenólicos, terpenóides, fibras e outros (INCA, 2008; ROLLS; ELLO-MARTIN; TOHILL, 2004).

Ao contrário dos dados existentes a respeito da estreita relação entre o uso de tabaco e o desenvolvimento de certos tipos de neoplasias, as evidências referentes a fatores alimentares e o câncer ainda são incertas. Uma avaliação completa do papel da dieta envolveria medidas amplas da alimentação, com a soma de fatores que poderiam proteger contra o câncer a outros que poderiam aumentar os riscos de desenvolver esta doença. E ainda mais, encontramos um grande desafio para encontrar a maneira ideal para “medir” a dieta habitual de um indivíduo e sua relevância direta ao risco de câncer (CANCER, 2013).

Pesquisas realizadas em animais e em humanos têm mostrado que compostos antioxidantes podem modificar o processo de carcinogênese, ao prevenir o dano causado por radicais livres que é associado ao câncer (PAN; GHAI; HO, 2008; WANG; RUSSELL, 1999; RAMOS, 2008). Estudos que vem sendo publicados nos últimos anos, porém, não mostraram resultados tão definitivos. Ensaio de diferentes desenhos demonstraram associações nulas entre o consumo de frutas e vegetais e/ou o nível sérico de compostos fitoquímicos com o desenvolvimento de tumores (EPPLEIN et al., 2009; BEILBY et al., 2010).

O termo antioxidante é utilizado como definição de qualquer composto que, quando presente em pequenas concentrações em comparação a compostos oxidáveis, pode retardar ou prevenir a oxidação daquela substância (BRODY, 1994). Desta maneira, são substâncias que podem proteger as células de danos causados por radicais livres (CANCER, 2013). Os antioxidantes dietéticos mais comuns são: vitamina C, vitamina E, carotenóides e compostos fenólicos (PODSEDEK, 2007).

### 1.5 Carotenóides

Palozza e Krinsky (1992) definem carotenóides, componentes que também tem ação antioxidante, como pigmentos naturais, lipossolúveis que promovem a intensa coloração de plantas e animais. Quimicamente falando, carotenóides são tetraterpenóides de 40 carbonos unidos por unidades opostas no centro da molécula (FRASER; BRAMLEY, 2004; RODRIGUES-AMAYA, 1999). A cadeia de carbonos, que consiste de ligas duplas, é o que provavelmente os permite agir como antioxidantes (PALOZZA; KRINSKY, 1992).

Os carotenóides ocorrem em tecidos fotossintéticos (folhas verdes) e também em tecidos não fotossintéticos como frutas, flores, sementes e raízes de vegetais (PENTEADO, 2003; DELGADO-VARGAS; JIMÉNEZ; PAREDES-LOPÉZ, 2000). Este vasto grupo divide-se em: carotenos (carotenóides compostos somente de carbono e hidrogênio) e xantofilas (carotenóides que apresentam grupos substituintes com oxigênio) (FRASER; BRAMLEY, 2004; RODRIGUES-AMAYA, 1999; OLIVIER; PALOU, 2000; PENTEADO, 2003).

A combinação de diferentes processos, tais como ciclização, hidrogenação, desidrogenação, migração de ligas duplas, encurtamento ou alongamento da cadeia, isomerização e introdução de funções com oxigênio promovem a diversidade de estruturas de carotenóides (RODRIGUES-AMAYA, 1999). Estes compostos são responsáveis pelas diferentes colorações de frutas, vegetais e flores, dos tons amarelos aos vermelhos (MALDONADO-ROBLEDO et al., 2003; PENTEADO, 2003).

Segundo Penteado (2003) e Delgado-Vargas, Jiménez e Paredes-López (2000), o papel antioxidante dos carotenóides tem sido proposto como mecanismo de ação para a função mais destacada de carotenóides atualmente – a inibição de câncer. Inúmeros estudos epidemiológicos têm demonstrado que o elevado consumo de frutas e hortaliças reduz o risco de vários tipos de câncer. Além disso, têm-se relacionado o consumo de carotenóides com a concentração sérica destas substâncias.

Coates et al. (2005) coloca que o beta-caroteno é o carotenóide mais comum nos alimentos e o mais potente carotenóide com ação de pró-vitamina A. É conhecido por suas características de promoção de saúde, tais como aprimoramento do sistema imunológico e diminuição no risco de doenças degenerativas, tais como câncer, doenças cardiovasculares e formação de catarata.

O licopeno, conforme Di Mascio, Kaiser e Sies (1989), um carotenóide sem atividade de pró-vitamina A, que ocorre no tomate, na melancia e em outros alimentos, é um componente desta família com a maior capacidade de oxidar o oxigênio singlete. Ele é duas vezes mais potente que o beta-caroteno como antioxidante.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Há relatos de que o consumo de carotenóides pode proteger contra o desenvolvimento de câncer. Esta possível associação, no entanto, ainda é controversa. Além disto, há discrepâncias entre os estudos já realizados.

### **3 OBJETIVO**

Sumarizar os achados existentes na literatura, de maneira sistemática, quanto à relação entre o consumo de carotenóides ou sua concentração no sangue e o desenvolvimento de neoplasias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEILBY, J. et al. Serum levels of folate, lycopene, beta-carotene, retinol and vitamin E and prostate cancer risk. **Eur J Clin Nutr.** v. 64, p. 1235-38, 2010.

BOYLE, P.; LEVIN, B. (Ed.). **World Cancer Report 2008.** Geneva: International Agency for Research on Cancer, 2008.

BRODY, Tom. **Nutritional Biochemistry.** 2 ed. São Diego: Academic Press, 1994.

CANCER. **Antioxidants and Cancer Prevention:** Fact Sheet. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/antioxidants>>. Acesso em: 27 jun. 2013.

COATES et al (Ed.). **Encyclopedia of Dietary Supplements.** New York: Marcel Dekker, 2005.

DECIT – DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Integração de informações dos registros de câncer brasileiros. **Rev Saúde Pública.** v. 41, n. 5, p. 865-68, 2007.

DELGADO-VARGAS, F.; JIMÉNEZ, A. R.; PAREDES-LOPÉZ, O. Natural pigments: carotenoids, anthocyanins, and betalains – characteristics, biosynthesis, processing, and stability. **Crit Rev Food Sci Nutr.** v. 40, n. 3, p. 173-289, 2000.

DI MASCIO, P.; KAISER, S.; SIES, H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. **Arch Biochem Biophys.** v. 274, n. 2, p. 532-8, 1989.

DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. **J Natl Cancer Inst.** v. 66, p. 1191-1308, 1981.

EPPLEIN, M. et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and postmenopausal breast cancer risk in the Multiethnic Cohort Study: a nested case-control study. **Breast Cancer Res.** v. 11, n. 4, 2009.

FERLAY et al. **GLOBOCAN 2008 Cancer Incidence and Mortality Worldwide:** IARC Cancer Base. Disponível em: <[globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=24076&title=Brazil&age\\_from=1&age\\_to=10&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=24076&title=Brazil&age_from=1&age_to=10&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0)>. Acesso em: 30 jun. 2013.

FRASER, P. D.; BRAMLEY, P. M. The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. **Prog Lipid Res.** v. 43, n. 3, p. 228-65, 2004.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**. v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

\_\_\_\_\_. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

\_\_\_\_\_. **O problema do Câncer no Brasil**. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes\\_cap1.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes_cap1.pdf)>. Acesso em: 27 jun. 2013.

MALDONADO-ROBLEDO et al. Production of tobacco aroma from lutein. Specific role of the microorganisms involved in the process. **Appl Microbiol Biotechnol**. v. 62, n. 5-6, p. 484-8, 2003.

OLIVIER, J.; PALOU, A. Chromatographic determination of carotenoids in foods. **J Chromatogr**. v. 881, n. 1-2, p. 543-55, 2000.

PALOZZA, P.; KRINSKY, N. I. Antioxidant effects of carotenoids in vivo and in vitro: an overview. **Methods Enzymol**. v. 213, p. 403-20, 1992.

PAN, M. H.; GHAI, G.; HO, C. T. Bioactives, apoptosis and cancer. **Mol Nutr Food Res**. v. 52, p. 43-52, 2008.

PENTEADO, M. V. **Vitaminas: Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos**. Barueri: Manole, 2003.

PODSEDEK, A. Natural antioxidants and antioxidant capacity of Brassica vegetables: A review. **LWT**. v. 40, n. 1, p. 1-11, 2007.

RAMOS, S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signaling pathways. **Mol Nutr Food Res**. v 52, p. 507-26, 2008.

RODRIGUES-AMAYA, D. **A guide to carotenoid analysis in foods**. Washington: ILSI Press, 1999.

ROLLS, B. J; ELLO-MARTIN, J. A.; TOHILL, B. C. What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and weight management? **Nutr Rev**. v. 62, p. 1-17, 2004.

VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. Cancer genes and the pathways they control. **Nat Med**, v. 10, n. 8, p. 789-99, 2004.

WANG, X. D.; RUSSELL, R. M. Procarcinogenic and anticarcinogenic effects of beta-carotene. **Nutr Rev.** v. 57, p 263-72, 1999.

WHO. **Cancer fact sheet 297.** Disponível em:  
<[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html)>. Acesso em: 30 jun. 2013.



#### 4 ARTIGO DE REVISÃO

### CAROTENÓIDES E O RISCO DE CÂNCER

*Raíra M. Maschmann<sup>1</sup>, Aline P. Schneider<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Curso de Graduação em Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, UFRGS

Endereço para correspondência:

Aline P. Schneider

Rua Artur Rocha, 669/804, Porto Alegre/RS.

CEP: 90450-171

Fone: +55 51 9968.4422

E-mail: [aline@ipgs.com.br](mailto:aline@ipgs.com.br)

## RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, e tem se apresentado como um grande problema de saúde pública nos mais diversos países. Grande porcentagem dos casos de câncer deve-se a fatores dietéticos e comportamentais, ou seja, muitas mortes poderiam ser evitadas por meio de simples mudanças nos hábitos de vida. Estudos epidemiológicos encontraram evidências de que compostos naturais podem modificar o processo de carcinogênese, porém, muitos outros demonstraram associações nulas ou fracas. Para identificar estudos que examinassem a ingestão e/ou a concentração de carotenóides no sangue e o potencial de prevenção de câncer foi conduzida uma pesquisa na literatura a partir da base de dados *on-line* PubMed. Os resultados desta revisão sistemática, que inclui ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e meta-análises, referem-se ao beta-caroteno isolado e a carotenóides em geral em relação a câncer de mama, de próstata e cânceres variados. Os achados indicam que a ingestão aumentada de carotenóides ou sua suplementação (levando a concentração sérica elevada) não tem efeito protetor em relação ao desenvolvimento de cânceres de uma maneira geral. Verificou-se que este fator protetor apresenta-se apenas para alguns subgrupos. O papel dos carotenóides na prevenção de câncer não está completamente esclarecido. As evidências apresentadas até agora são muito divergentes, devido ao fato de que o processo de carcinogênese é muito complexo e envolve inúmeros mecanismos de proteção e de promoção.

Palavras-chave: revisão sistemática, câncer, carotenóides, prevenção.

## ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death worldwide, and has emerged as a major public health problem in several countries. Large percentage of cancers are due to dietary and behavioral factors, meaning that many deaths could be prevented by simple changes in lifestyle. Epidemiological studies have found evidence that natural compounds can modify the carcinogenic process, but many others have shown null or weak associations. In order to identify studies that examine the intake and / or the concentration of carotenoids in the blood and the potential prevention of cancer we conducted a literature search on the online database PubMed. The results of this systematic review, that includes randomized controlled trials, cohort studies and meta-analysis, refer to beta-carotene isolated and to carotenoids in general in relation to breast cancer, to prostate cancer and to diverse cancers. The findings indicate that increased intake of carotenoids or their supplementation (leading to elevated serum concentration) has no protective effect against the development of cancers in general. This protective factor was found to be present only for certain subgroups. The role of carotenoids in the prevention of cancer is not completely understood. The evidence presented so far are very divergent, due to the fact that the carcinogenesis process is very complex and involves numerous mechanisms for protection and for promotion.

Key-words: systematic review, cancer, carotenoids, prevention.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, tendo contribuído com 7,6 milhões de mortes (cerca de 13% de todas os óbitos registrados) em 2008 [1,2]. E em 2030, estima-se que este número irá aumentar para 13,1 milhões de mortes [1].

No Brasil as estimativas válidas para os anos de 2012 e 2013 apontam para a ocorrência de, aproximadamente, 518.510 casos novos de câncer por ano. Este número, por si só, já indica a magnitude deste problema no nosso país [3,4].

Aproximadamente, 30% das mortes por câncer se devem a cinco fatores dietéticos e comportamentais principais: alto índice de massa corporal, baixo consumo de frutas e vegetais, falta de atividade física, uso de tabaco e ingestão de álcool. Ou seja, aproximadamente um terço das mortes por câncer poderia ser evitado com simples mudanças nos hábitos de vida [1,5].

Ao contrário dos dados existentes a respeito da estreita relação entre o uso de tabaco e o desenvolvimento de certos tipos de neoplasias, as evidências referentes a fatores alimentares e o câncer ainda são incertas [6].

Embora estudos epidemiológicos tenham encontrado evidências de que compostos naturais podem modificar o processo de carcinogênese, reduzindo tanto morbidade quanto mortalidade do câncer e pesquisas em laboratório tenham demonstrado a efetividade de diversos compostos dietéticos na prevenção de câncer e outras doenças crônicas [7,8,9], diversos outros ensaios, dos mais variados desenhos, demonstraram associações nulas entre o consumo de frutas e vegetais ou dos níveis séricos de carotenóides e outros compostos fitoquímicos com o desenvolvimento de tumores. Ao pesquisar na literatura quanto a elevados

níveis séricos de certos carotenóides, encontramos relatos tanto de diminuição quanto de aumento no risco de câncer [10,11].

Considerando, portanto, os relatos de que o consumo de carotenóides pode proteger contra o desenvolvimento do câncer e que esta associação ainda é controversa, é de grande importância analisar as evidências existentes na literatura quanto à relação entre o consumo de carotenóides ou sua concentração no sangue e o desenvolvimento de tumores malignos.

## 2 MÉTODOS

Para identificar estudos que examinassem a ingestão e/ou a concentração de carotenóides no sangue e o potencial de prevenção de câncer foi conduzida uma pesquisa na literatura a partir da base de dados *on-line* PubMed. Foram selecionados artigos de Janeiro de 2009 a Junho de 2013. Os termos pesquisados foram: “carotenoids”, “neoplasms” e “prevention”.

Inicialmente foram encontrados 74 estudos. Foram mantidos estudos que seguissem os seguintes critérios de inclusão: (1) ensaios clínicos randomizados (ECR), (2) estudos de coorte, (3) meta-análises que fossem baseadas em ECR, (4) estudos realizados em humanos, (5) estudos com quantificação de carotenóides tanto com marcadores no soro ou plasma quanto com avaliação de ingestão, (6) estudos escritos em inglês.

Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados: (1) estudos de caso-controle, (2) estudos que avaliassem outros fitoquímicos que não fossem carotenóides, (3) estudos em pacientes já diagnosticados com câncer, (4) estudos cujo desfecho clínico fosse outro que não câncer.

Inicialmente os critérios de busca permitiam a seleção de estudos que envolvessem qualquer tipo de carotenóide e cujo desfecho fosse qualquer tipo de câncer. Entretanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram apenas estudos sobre beta caroteno isoladamente ou combinado com outras substâncias e apenas um estudo envolvendo carotenóides em geral. Bem como apenas estudos cujos desfechos fossem câncer de mama, câncer de próstata e cânceres em geral.

### **3 RESULTADOS**

Foram incluídos nesta revisão sistemática dois ensaios clínicos randomizados, três meta-análises e dois estudos de coorte que relacionaram-se com os critérios de pesquisa da presente revisão sistemática. Para melhor análise e visualização dos resultados, estes encontram-se divididos entre câncer de mama, de próstata e cânceres em geral.

Tabela 1 - Resultados

<b>Referência</b>	<b>Suplementado, medido no soro ou quantificado por inquérito</b>	<b>Agente Estudado</b>	<b>Nº de Sujeitos</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Resultados</b>
<b>Nagel et al. (2009) [12]</b>	ingestão dietética verificada por inquérito alimentar	beta-caroteno	288.776 mulheres europeias	câncer de mama	coorte	Entre mulheres na menopausa que faziam uso de hormônios exógenos, o maior consumo de beta-caroteno mostrou menor risco para câncer de mama. Isso também ocorreu em mulheres que apresentaram maior consumo de álcool. Em mulheres na pré-menopausa, não houve nenhuma associação entre o consumo de beta caroteno e o risco de câncer de mama.
<b>Kabat et al. (2009) [13]</b>	alfa e beta caroteno, beta criptoxantina, licopeno e luteína+zeaxantina foram medidos no soro	carotenóides, retinóis e tocoferóis	5.450 mulheres na pós menopausa	câncer de mama	coorte	As associações entre carotenóides e câncer de mama não foram estatisticamente significativas. Foi encontrada uma associação inversa entre alfa-caroteno e câncer de mama invasivo, bem como uma associação positiva entre câncer de mama invasivo e licopeno.
<b>Neuhouser et al. (2009) [14]</b>	suplementação de 30 mg de beta-caroteno diariamente + 25000 UI de palmitato de retinol OU placebo	beta-caroteno e retinol	18.314 homens	câncer de próstata	ECR	Homens que utilizaram outras vitaminas, além daquelas oferecidas na intervenção do estudo tiveram maiores riscos de desenvolver câncer de próstata agressivo quando comparados aos homens que utilizaram placebo ou que utilizaram apenas a suplementação do estudo.
<b>Jiang et al. (2010) [15]</b>	suplementação com 6 a 50mg de beta caroteno por dia ou em dias alternados	beta caroteno, vitamina C, vitamina E e selênio	61.656 homens	câncer de próstata	meta-análise	A incidência de CA de próstata não foi diferente quando comparados os grupos que receberam beta-caroteno ou placebo.

<b>Referência</b>	<b>Suplementado, medido no soro ou quantificado por inquérito</b>	<b>Agente Estudado</b>	<b>Nº de Sujeitos</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Resultados</b>
<b>Lin et al. (2009) [16]</b>	suplementação de 50mg de beta-caroteno ou placebo em dias alternados, 500mg/dia ácido ascórbico ou placebo e 600UI alfa tocoferol ou placebo em dias alternados	beta caroteno, vitamina C e vitamina E	7.627 indivíduos	câncer	ECR	Em geral não houve associação significativa, exceto que a suplementação de beta-caroteno foi associada com risco reduzido para incidência de Linfoma Não-Hodgkin.
<b>Druesne-Pecollo et al. (2010) [17]</b>	suplementação de 6 a 30mg/dia de beta-caroteno	beta caroteno	182.323 sujeitos	câncer	meta-análise	Não indicou efeito protetor do beta caroteno para nenhum tipo de câncer.
<b>Jeon et al. (2011) [18]</b>	suplementação com 30, 50 ou 75mg de beta-caroteno diariamente ou em dias alternados	beta caroteno	40.544 indivíduos	câncer	meta-análise	Suplementação de beta caroteno não teve efeito significativo na incidência de câncer, quando comparado ao grupo controle. Também não reduziu a mortalidade por câncer. Exceto no caso de câncer urotelial cujo risco de incidência foi maior no grupo intervenção.



## Câncer de Mama

Em estudo de coorte, prospectivo, multi-cêntrico, desenhado para investigar as associações entre fatores dietéticos e de hábitos de vida com a incidência de câncer, denominado *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), informações de 288.776 mulheres foram analisadas quanto a características da dieta e a incidência de câncer de mama. A dieta habitual em relação aos 12 meses anteriores foi medida por meio de questionários validados para cada um dos países da coorte e para classificar as mulheres quanto ao estado reprodutivo foram coletadas informações breves em relação à menstruação, tipo de menopausa (se cirúrgica ou natural), uso de contraceptivos orais e de hormônios. Após 8,8 anos (em média) de acompanhamento ocorreram 7502 casos de câncer de mama. De maneira geral, tanto para mulheres pré-menopáusicas quanto para mulheres pós-menopáusicas, a ingestão de beta-caroteno por meio de alimentos não foi associada com risco para câncer de mama. Quanto a análises de subgrupos, foi encontrada uma associação inversa entre risco para câncer de mama e a ingestão de beta-caroteno em mulheres pós-menopáusicas que faziam uso de hormônios exógenos, bem como em mulheres pós-menopáusicas que consumiam mais do que 10 gramas de álcool por dia [12].

Kabat e colaboradores conduziram estudo multi-cêntrico, prospectivo quanto aos fatores que influenciam a saúde de mulheres pós-menopáusicas. Amostras de sangue foram coletadas de 5.450 voluntárias e analisadas quanto aos valores séricos de retinol, alfa-caroteno, beta-caroteno, beta-criptoxantina, licopeno, luteína + zeaxantina, alfa-tocoferol e gama-tocoferol. Foram calculados *hazard ratios* com intervalos de confiança de 95% para verificar as associações entre concentrações séricas de carotenoides e outros micronutrientes e o risco de câncer de mama. Após uma média de seguimento de oito anos, aproximadamente

190 casos de câncer de mama foram confirmados. Com apenas algumas exceções, as concentrações séricas de carotenoides não tiveram diferença significativa entre casos e não casos. O valor médio de alfa-caroteno foi menor em casos quando comparado a não casos, e mulheres no maior tercil de alfa-caroteno tiveram redução significativa no risco de câncer de mama invasivo quando comparados ao menor tercil (HR: 0,55, IC: 95%,  $p = 0,02$ ). Concentrações séricas de licopeno mostraram associação positiva com risco de câncer de mama (HR: 1,47, IC: 95%,  $p = 0,06$ ) [13].

### Câncer de Próstata

O ensaio clínico randomizado denominado *Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) ofereceu a 18.314 voluntários fumantes ou ex-fumantes e com exposição ocupacional a amianto suplementações diárias com 30 mg de beta-caroteno + 25000 UI de palmitato de retinol ou placebo. Esta intervenção encerrou-se precocemente devido ao fato de uma análise interina demonstrar que a suplementação estava aumentando tanto risco de câncer de pulmão quanto mortalidade nesta população. Os pacientes do sexo masculino, no entanto, continuaram sendo observados quanto ao desfecho câncer de próstata e questionados quanto ao uso de suplementação vitamínica. Homens que estavam no braço ativo do estudo e que utilizaram outro suplemento dietético adicional tiveram um risco aumentado de 52% para câncer de próstata quando comparados aos indivíduos que estavam no braço controle ou que não utilizavam outro suplemento. Para câncer de próstata não agressivo verificou-se que pacientes que utilizaram apenas a suplementação oferecida pelo CARET tiveram uma redução

significante de 35% do risco de câncer de próstata quando comparados aos pacientes que não utilizavam nenhum suplemento [14].

Para examinar se a suplementação de antioxidantes e selênio reduz a incidência e a mortalidade de câncer de próstata quando comparado a grupos placebo Jiang et al. conduziram uma meta-análise verificando nove ensaios clínicos randomizados. Em relação à suplementação com beta-caroteno ou placebo foram incluídos 61656 indivíduos em três estudos. Durante o acompanhamento foram identificados 2332 casos de câncer de próstata. A incidência desta doença não diferiu significativamente entre os grupos recebendo beta-caroteno e placebo [15].

#### Cânceres em geral

Lin et al. conduziram estudo com 7627 mulheres participantes do WACS (*Women's Antioxidant Cardiovascular Study*) para detectar os efeitos individuais de uma suplementação com vitaminas C, E e beta-caroteno na redução do risco de incidência de câncer. Estas voluntárias receberam componentes ativos ou placebo de vitamina C (500 miligramas por dia), vitamina E (600 UI a cada dois dias) e beta-caroteno (50 miligramas a cada dois dias) por aproximadamente dez anos e foram acompanhadas para capturar o desfecho câncer. Durante a condução do estudo, 624 mulheres tiveram casos de câncer confirmados. Não houve efeitos estatisticamente significativos quanto ao uso de qualquer um dos suplementos antioxidantes na incidência total de tumores em geral. Quando analisados sítios específicos de câncer, evidenciou-se que a suplementação de beta-caroteno foi associada a um risco reduzido

na incidência de Linfoma Não-Hodgkin. Esta evidência, no entanto, não foi encontrada em outros tipos de câncer [16].

Em uma meta-análise realizada para verificar a suplementação de beta-caroteno e o risco de câncer, foram analisadas 13 publicações contendo dados de nove ensaios clínicos randomizados, totalizando, desta maneira, 182.323 participantes que foram alocados para grupos de intervenção ou placebo com beta-caroteno e em combinação ou não com algum outro antioxidante. A dose de suplementação variou, em média de 20 a 30 miligramas de beta-caroteno por dia. Em relação a todos os tipos de câncer, a diferença de incidência entre os grupos recebendo beta-caroteno e placebo não foi estatisticamente significativa. Quando analisado o câncer de pulmão isolado, verificou-se que a suplementação com beta-caroteno levou a um aumento no risco deste tipo de tumor se desenvolver [17].

Jeon et al. realizaram uma meta-análise para investigar os efeitos de uma suplementação com beta-caroteno na prevenção de câncer por meio de seis ensaios clínicos randomizados. Na análise final foram incluídos dados de 40.544 sujeitos, sendo que 20.290 receberam beta-caroteno e 20.254 receberam placebo. A dose da suplementação variou entre 30, 50 e 75 miligramas administradas diariamente ou em dias alternados. A suplementação com beta-caroteno não teve efeito significativo na incidência de câncer quando comparada com o grupo placebo. Em análises de subgrupos por tipo de câncer, a administração de suplemento de beta-caroteno não teve efeito preventivo em cinco tipos de câncer: pulmão, cólon e reto, cabeça e pescoço, pele e próstata. A suplementação, no entanto, aumentou significativamente o risco de incidência de câncer urotelial [18].

## 4 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática, baseada em ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e meta-análises, indicam que a ingestão aumentada de carotenóides ou sua suplementação (e conseqüentemente, sua concentração sérica elevada) não tem efeito protetor em relação ao desenvolvimento de cânceres de uma maneira geral. Quando muito, este fator protetor apresenta-se apenas para alguns subgrupos.

Estes achados são similares a outros estudos já publicados. Gann et al. demonstraram, em um grande estudo caso-controle, que níveis séricos aumentados de beta-caroteno não tiveram nenhuma associação com câncer de próstata [19]. Da mesma maneira, Chang et al. e Kristal et al. verificaram que níveis elevados de licopeno sérico não tinham relação com câncer de próstata [20,21].

Corroborando os resultados do presente estudo, encontramos relatos de associação inversa dos níveis de carotenóides com o desenvolvimento de alguns tipos de tumor apenas em subgrupos específicos. Em estudo de caso-controle foi visto que houve uma associação inversa significativa entre níveis séricos de licopeno e o desenvolvimento de câncer de próstata, porém apenas em homens acima de 65 anos e sem história familiar desta doença [22].

Estudo de caso-controle associado a uma grande coorte publicado em 2009 não encontrou associação entre níveis plasmáticos de carotenóides com risco para câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas [10], contrariando resultado da presente revisão sistemática.

Acredita-se que a ingestão de frutas e vegetais possa contribuir para diminuição do risco de câncer de mama. Estudos epidemiológicos, corroborando os resultados deste estudo, tem mostrado apenas associações fracas ou nulas. Aune et al. em uma meta-análise de estudos

prospectivos não encontrou associação entre ingestão de beta-caroteno (por meio de alimentos) e risco para câncer de mama [23]. Smith-Warner descreve uma redução de apenas 6 a 7% no risco relativo de câncer de mama com uma ingestão elevada de frutas e vegetais [24] e Zhang não encontrou associação entre a ingestão de carotenóides e o risco para câncer de mama ao analisar 18 estudos de coorte [25].

O papel dos carotenóides na prevenção de câncer (seja de algum tipo de tumor específico ou de neoplasias em geral) não está completamente esclarecido. As evidências apresentadas até agora são muito divergentes, seja pelos desenhos dos estudos, como também pela dificuldade de mensurar os níveis de carotenóides no organismo. E além destas dificuldades já mencionadas, também deve-se ressaltar o quanto o processo de carcinogênese é complexo, envolvendo inúmeros mecanismos de proteção e de promoção .

Considerando que os resultados dos estudos apresentados até hoje ainda são divergentes, não é possível estabelecer uma recomendação de ingestão de carotenóides como forma de prevenir o desenvolvimento de neoplasias. Destaca-se, portanto, a necessidade de que se façam mais pesquisas clínicas e meta-análises para comprovar os benefícios completos destes componentes.

## REFERÊNCIAS

- [1] WHO. Cancer fact sheet 297. Disponível em: <[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html)>. Acesso em: 30 jun. 2013.
- [2] DECIT – Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde. Integração de informações dos registros de câncer brasileiros. Rev Saúde Pública 2007;41(5):865-68.

- [3] INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
- [4] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. Disponível em: <[globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=24076&title=Brazil&age\\_from=1&age\\_to=10&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=24076&title=Brazil&age_from=1&age_to=10&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0)>. Acesso em: 30 jun. 2013.
- [5] INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro; INCA, 2008.
- [6] CANCER. Antioxidants and Cancer Prevention: Fact Sheet. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/antioxidants>>. Acesso em: 27 jun. 2013.
- [7] Pan, MH, Ghai G, Ho CT. Bioactives, apoptosis and cancer. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:43-52.
- [8] Wang XD, Russell RM. Procarcinogenic and anticarcinogenic effects of beta-carotene. *Nutr Rev* 1999;57:263-72.
- [9] Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signaling pathways. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:507-26.
- [10] Epplein M, Shvetsov YB, Wilkens LR, Franke AA, Cooney RV, Le Marchand L, Henderson BE, Kolonel LN, Goodman MT. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and postmenopausal breast cancer risk in the Multiethnic Cohort Study: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 2009;11(4).

- [11] Beilby J, Ambrosini GL, Rossi E, de Klerk NH, Musk AW. Serum levels of folate, lycopene, beta-carotene, retinol and vitamin E and prostate cancer risk. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1235-38.
- [12] Nagel G, Linseisen J, van Gils H, Peeters PH, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Romieu I, Tjønneland A, Olsen A, Roswall N et al. Dietary beta carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:753-65.
- [13] Kabat GC, Kim M, Adams-Campbell LL, Caan, BJ, Chlebowski RT, Neuhouser ML, Shikany JM, Rohan, TE. Longitudinal study of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations in relation to breast cancer risk among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2009;90:162-9.
- [14] Neuhouser ML, Barnett MJ, Kristal AR et al. Dietary supplement use and prostate cancer risk in the carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2202-06.
- [15] Jiang L, Yang K, Tian J, Guan Q, Yao N, Cao N, Mi D, Wu J, Ma B, Yang S. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition and Cancer* 2010;62(6):719-27.
- [16] Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburg M, Buring, JE, Manson JE. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:14-23.
- [17] Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2009; 127: 172-184.



- [18] Jeon YJ, Myung SK, Lee EU, Kim E, Chang YJ, Ju W, Cho HJ, Seo HG, Huh BY. Effects of beta-carotene supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition and Cancer* 2011; 63(8):1196-1207.
- [19] Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, Stampfer MJ. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999;59:1225-30.
- [20] Chang S, Erdman Jr JW, Clinton SK, Vadiveloo M, Strom SS, Yamamura Y, Duphorne CM, Spitz MR, Amos CI, Contois JH, Gu X, Babaian RJ, Scardino PT, Hursting SD. Relationship between plasma carotenoids and prostate cancer. *Nutr Cancer* 2005;53:127-34.
- [21] Kristal, AR, Till C, Platz EA, Song X, King IB, Neuhaus ML, Ambrosone CB, Thompson IM. Serum Lycopene Concentration and Prostate Cancer Risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(4):638-46.
- [22] Wu K, Erdman Jr JW, Schwartz SJ, Platz EA, Leitzmann M, Clinton SK, DeGroot V, Willett WC, Giovannucci E. Plasma and dietary carotenoids, and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:260-269.
- [23] Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro DA, Vieira R, Greenwood DC, Norat T. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2012;96(2):356-73.
- [24] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Potter JD, Rohan TE, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;285:769-76.
- [25] Zhang X, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, Buring JE, Gapstur SM, Giles GG, Giovannucci E et al. Carotenoid intakes and risk of breast

cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:713–25.

## **ANEXO – Normas de Publicação da Revista *Nutrition Research***

### **Guide for Authors**

**Nutrition Research** publishes original and review articles covering basic and applied research on all aspects of nutritional sciences. Subjects considered for publication include articles on nutritional biochemistry and metabolism; nutrient requirements in health and disease; digestion and absorption; nutritional anthropology and epidemiology; the influence of socioeconomic, cultural and political factors on nutrition of the individual and the community; the impact of nutrient intake on disease response, work performance and behavior; the consequences of nutritional deficiency on growth and development, endocrine and nervous systems, and immunity; food intolerance and allergy; nutrient-drug interactions; nutrition and aging; nutrition and chronic disease; obesity; and intervention programs.

Manuscripts on nutrition research in both humans and animals will be considered for publication. Issues of the Journal can contain research articles, clinical studies, communications, reviews of topical subjects, editorial commentaries, letters to the editor, and book reviews.

**General Guidelines:** All manuscripts must be submitted to the journal web site (<http://ees.elsevier.com/nr>). Authors must submit the text, tables, and artwork in electronic form (Word file) to this web address. All figures and graphic presentation of data must be of the highest quality. Any questions regarding the submission process and all other inquiries should be sent via e-mail to the contacts in the editorial office.

Manuscripts must be written in high quality American English. For assistance, go to the Author's section on the Elsevier website and refer to the Resource Center and Language editing services at: <http://www.elsevier.com/wps/find/authorsview.authors/languagepolishing>. Submission of a manuscript will be held to imply that it contains original unpublished work and is not being submitted for publication elsewhere. In addition, the authors must respond to the questions related to the conflict of interest policy and scientific conduct and publication ethics.

The Journal will not consider for publication a manuscript or work that has already been reported in a publication or is described in a manuscript submitted or accepted for publication

elsewhere. This rule does not refer to abstracts of communications presented at scientific meetings. When submitting a manuscript, an author should always make a full disclosure to the editor about all submissions that might be regarded as a duplicate publication of the same or similar work.

The editorial office reserves the right to reject manuscripts that do not comply with these requirements.

### **Authors**

All authors listed in a manuscript submitted to Nutrition Research must have contributed substantially to the work, participated in the writing of the manuscript, and seen and approved the submitted version. All individuals who have contributed to the writing of the manuscript must be listed as authors.

### **How to submit**

- Go to <http://ees.elsevier.com/nr>.
- Click on the "register" link and enter the requested information.
- Follow the instructions to upload your files.

**Manuscript Guidelines:** Research articles and Reviews should generally not exceed 6000 words and Communications should not exceed 2,500.

Each manuscript submitted must provide a title page, list of abbreviations, abstract page, introduction, methods and materials, results, discussion, list of references, and appropriate presentation of data in tables and figures. In some cases, the results and discussion sections can be combined (e.g., communications).

Text must be in 12-point font (Times New Roman or Arial), double-spaced, with 1-inch margins. Consecutive line numbers must be included in the left margin, starting with the title page and ending with the reference section. Page numbers must be included in the bottom right-hand corner of each page. Text must be aligned to the left only and include 2 hard returns at the end of each paragraph, heading, and subheading.

Text should be clear and concise. Tables, figures and references must be cited in sequence in the text. Past tense should be used in reference to the work on which the paper is based, while present tense is normally limited to existing knowledge and prevailing concepts. Previous knowledge and new contributions should be clearly differentiated.

**Cover letter must include the following:**

- Corresponding author contact information (must have a PhD or MD). Students in graduate programs are not considered corresponding authors.
- Statement that the manuscript has not been submitted elsewhere for publication.
- Signatures of all authors and statement that all authors have contributed to the work and agree to submit it for consideration to Nutrition Research.
- Manuscripts describing research on human subjects and animal models must include a statement that the research was approved by the appropriate committee of the institution. The author must also note the line and page number in which this is indicated in the manuscript text.

**Revision Letter must include the following:**

- Point by point response to each issue raised by the editorial office and peer reviewers (must include line numbers).
- Contact information and name of company/individual who edited the manuscript for American English (if applicable).
- Download from EES Website.
- Must be completed and signed by Corresponding Author.

**Document File • Title page - page 1**

- Title - single, declarative statement, stating the major finding of the work.
- First name, Middle initial, and Last name of each author (no titles such as MD or PhD).
- The affiliations of each author noted with superscripts.
- Complete contact information for corresponding author.
- Running heads, word counts, and any other information other than that stated above should not be included.

**Abbreviations page - page 2**

- Must include 1 abbreviation with meaning per line.
- Abbreviations should be listed first followed by a semicolon and then the meaning.
- Abbreviations must be spelled out when used in the text for the first time.

**Abstract page - page 3**

- A single, double-spaced paragraph (250 word limit) that includes the hypothesis for the study, experimental design, use of the model for the study, major results, and conclusion.

- Do not include subheadings in this section.
- It must follow the same format as the rest of the text (alignment, spacing, line numbering, etc.).
- List of at least 5 keywords/phrases taken from the medical subject headings of the Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>) below the abstract. The model used in the study must be included in the keywords.

#### Manuscript text

- Main headings and subheadings must be numbered with Arabic numerals.
- Text must start on a new page and include the following main headings:

Introduction - must state the hypothesis for the research and the supporting objectives to test the hypothesis. Must also state how this study advances human nutrition.

Methods and materials - must explain the experimental design, control and treated groups; details of ingredient composition of diets should be presented in a table; all procedures and techniques must be explained and referenced; method of euthanasia for experimental animals must be stated; statistical analyses section must be complete with information on data presentation; must contain statistical tests and appropriate references; and must include an institutional statement of protocol approval for animal or human subjects (human consent is required).

Results - must thoroughly describe the data presented in tables and figures.

Discussion- should contain a specific description of the literature findings relevant to the results of the current investigation but not go beyond the data presented in the results. The limitations of the study should be included in this section.

#### Acknowledgment (note spelling)

- Technical or editorial assistance must be acknowledged.
- Financial (grants or gifts) and other support as deemed as appropriate for the study must be indicated.
- Do not include author contributions or individual titles (i.e., Dr., PhD, etc...) in this section.
- If there is a conflict of interest, that must be stated in this section.

#### References

- Number consecutively in the order in which they are first mentioned in the text.
- In-text citations and reference list numbers must be enclosed within brackets, e.g., [1,2].

- The author should make certain that there is a strict one-to-one correspondence between references cited in the text and those in the reference list.
- References should appear as follows:

*Journal articles*

[1] Alzghoul MB, Gerrard D, Watkins BA, Hannon K. Ectopic expression of IGF-I and Shh by skeletal muscle inhibits disuse-mediated skeletal muscle atrophy and bone osteopenia in vivo. *FASEB J* 2004;18:221-3.

[2] Friedman AN, Moe SM, Perkins SM, Li Y, Watkins BA. Fish consumption and omega-3 fatty acid status and determinants in long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:1064-71.

[3] Gonzalez-Perez O, Gonzalez-Castaneda RE. Therapeutic perspectives on the combination of  $\alpha$ -lipoic acid and vitamin E. *Nutr Res* 2006;26:1-5.

*Books*

[4] Katz DL. *Nutrition in clinical practice: a comprehensive, evidence-based manual for the practitioner*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

*Book chapters*

[5] Hennig B, Toborek M, Ramadass P, Ludewig G, Robertson LW. Polychlorinated biphenyls, oxidative stress and diet. In: Preedy VR, Watson RR, editors. *Reviews in food and nutrition toxicity*. Vol. 3. Boca Raton: CRC Press; 2005. p. 93-128.

**Tables\***

- Must be numbered consecutively with Arabic numerals.
- Start each table on its own page.
- Use minimal horizontal lines and no vertical lines.
- Must have a description so that reader can understand the table without referring to the text.
- Must have an explanation of the values and statistics used for analysis of the data and properly referenced.
- Tables must be in an editable (word) file.

\* All studies that include experimental diets must provide a table that lists the ingredients and enough detail for the nutrient content of those diets. Reference to established diets (such as AIN 93G) is appropriate when the major ingredients are listed and the premix levels are provided (actual details of each vitamin and mineral source listed is not necessary in this

case). Diets that are developed with different lipid sources should provide a fatty acid compositional analysis of the lipids. In addition, studies that test a botanical or phytochemical ingredient should provide enough chemical compositional analysis as well as the amount of the active compounds.

**Abbreviations, Symbols and Units of Measure:** Use only standard abbreviations (Scientific Style and Format, The CBE Style Manual for Authors, Editors, and Publishers, 6th ed. Council of Biology, Chicago IL 1994). Abbreviations should not be used in the title or major headings. The full term for which an abbreviation stands for should precede its first use in the text. The International System of Units (SI) should be used for all measurements.

Copyright: Upon acceptance of an article for publication, the author(s) will be asked to transfer copyright of the article to the publisher. As a journal author, you retain rights for a large number of author uses, including use by your employing institute or company. These rights are retained and permitted without the need to obtain specific permission from Elsevier. For more information, please visit <http://www.elsevier.com/authors/author-rights-and-responsibilities>.

*Updated June 2013.*