



## Semente de linhaça e o efeito de seus compostos sobre as células mamárias

Rosângela Cordeiro,<sup>\*3</sup> Pedro L. Fernandes,<sup>1</sup> Leandro A. Barbosa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Câncer, Hospital do Câncer IV, Rua Visconde de Santa Isabel 274, Vila Isabel, 20560-120 Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>2</sup>Faculdade de Bioquímica, Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Avenida Sebastião Gonçalves Coelho 400, 35501-296 Divinópolis-MG, Brasil

<sup>3</sup>Hospital Adventista Silvestre, Rua Ladeira dos Guararapes, 263, Cosme Velho, 22241-275 Rio de Janeiro-RJ, Brasil

**RESUMO:** O câncer de mama é uma doença que afeta principalmente as mulheres e segundo as estatísticas esta vem aumentando com certa frequência nos países ocidentais, e isto tem preocupado a comunidade científica. Esta doença está associada a diversos fatores de risco, sendo a dieta um fator que tem demonstrado relação com a promoção de câncer de mama. Uma alimentação rica em substância funcional tem sido alvo de atenção, pois os fitoestrógenos têm mostrado através de estudos experimentais, propriedades benéficas à saúde, e parece contribuir para a redução do risco de câncer de mama. Alimentos como a semente de linhaça tem sido objeto de estudo, já que contém substâncias consideradas como quimioprotetora e sua estrutura química assemelha-se ao estrogênio humano e compete com este pelo seu sítio de ligação. De acordo com os estudos experimentais, realizados com animais e humanos, a semente de linhaça é rica em lignana e outros componentes, que apresentaram ter efeito fracamente estrogênico e antiestrogênico, mostrando exercer influência na diminuição do risco de câncer de mama.

**Unitermos:** *Linum usitatissimum*, Linaceae, câncer de mama, fitoestrógeno, semente de linhaça, lignana, efeito estrogênico, antiestrogênico.

**ABSTRACT:** "Flaxseed and the effect of his compound on human breast cell". The breast cancer is a disease that affects especially women, and according to statistics, this is increasing with certain frequency in western country and it has been concerning the scientific society. This disease is associated with various factors of risk, and diets have being considered a factor that has promoted breast cancer. Food rich in functional substances has drawn attention, because phytoestrogens have showed, through experimental studies, beneficial properties for health and appeared to contribute for the decrease of breast cancer risk. Food with flaxseed has been object of study, because it contains substances called chemoprotective and its chemistry structure resembles human estrogens and competes with its link site. According to the experimental studies made in animals and humans, flaxseed is rich in lignans and other components, that seem to have weak estrogenic/antiestrogenic effect showing to exert influence in the decreasing of breast cancer risk.

**Keywords:** *Linum usitatissimum*, Linaceae, human breast cancer, phytoestrogens, flaxseed, lignans estrogenic, anti-estrogenic activity.

### INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de mama é a terceira causa de mortalidade em mulheres. Para o ano de 2008, são esperados 49400 casos novos (Brasil, 2007). O câncer de mama é a doença mais frequente nos países ocidentais, onde as mulheres que apresentam esta doença têm sua sexualidade e auto-imagem afetada. É uma doença relativamente rara antes dos 35 anos de idade, porém, acima desta faixa etária sua incidência cresce de forma progressiva (Brasil, 1993; Brasil, 2002; Brasil, 2003).

Estudos epidemiológicos mostram um comportamento geograficamente diferenciado na ocorrência do câncer de mama, e sugerem dentre os fatores de risco, a dieta consumida, o que vêm despertando grande interesse, por esta poder estar envolvida na promoção desta doença (Leis, 1978). Comparando a dieta de mulheres ocidentais com mulheres orientais, foi observado que a incidência do câncer de mama no primeiro grupo é maior, quando comparado com o segundo grupo. Mulheres orientais que migram para o ocidente e seus descendentes comportam-se de maneira diferente em relação a esta incidência, bem

\* E-mail: rosangela.silva@hasilvestre.org.br Tel. +21-3034-3289, 9138-3200

como outras doenças crônicas degenerativas (Kelsey, 1993; Morgan et al., 1998). As dietas ocidentais apresentam um baixo consumo de vegetais, frutas, fibras e grande consumo de alimentos industrializados, por outro lado, mulheres orientais são consumidoras de alimentos ricos em fitoestrógenos, como a soja e a linhaça, o que parece estar ligado ao menor risco de desenvolver câncer de mama (Morrow & Bilimoria, 1995; Stephens, 1997). Em diversos estudos experimentais, a semente de linhaça parece conter compostos com atividades biológicas responsáveis pelos efeitos benéficos em mulheres com câncer de mama (Stark & Madar, 2002).

Com os estudos descritos acima, através de revisão bibliográfica, identificaremos quais são os compostos contidos na linhaça e seus mecanismos de ação que podem produzir efeito sobre as células mamárias e, desta forma, ampliar conhecimentos sobre o assunto. Já que a composição da dieta tem se mostrado um dos fatores que influenciam no desenvolvimento e progressão do câncer de mama.

### **Fitoestrógenos e estudos relacionados ao câncer de mama**

Dados epidemiológicos indicam que uma dieta baseada em vegetais pode reduzir o risco de doenças crônicas, particularmente o câncer. Algumas substâncias químicas de origem vegetal são biologicamente ativas e são conhecidas como alimentos funcionais. Estas são substâncias não nutritivas, mas que possuem propriedades altamente benéficas para a defesa e manutenção da saúde e estão sendo estudadas a nível molecular, clínico e epidemiológico (Stark & Madar, 2002; Stephens, 1997; Trock, 1996; Aldercreutz, 1995).

Os fitoestrógenos, por definição, são compostos que ocorrem naturalmente em plantas, frutas e grãos. Estes após serem consumidos são convertidos por enzimas metabólicas no intestino, a composto fenol heterocíclico, por serem similares ao esteróide estrogênico, eles competem pelo receptor de estrogênio (Martin et al., 1978). A estrutura do fitoestrógeno e seus metabólitos variam grandemente, e assemelham-se com o estrogênio humano 17 $\beta$ -estradiol (Brzezinski & Debi, 1999; Humfrey, 1998).

O metabolismo da microflora intestinal varia de pessoa para pessoa, e é responsável por modificar a estrutura química dos fitoestrógenos, previamente a sua absorção (Humfrey, 1998). É descrito que os compostos difenólicos afetam o metabolismo, produção e o crescimento de células cancerígenas por diferentes mecanismos, agindo como agentes protetores. Estes compostos exibem ambos, *in vitro* e *in vivo*, fraca atividade estrogênica e, às vezes, antiestrogênica (Martin et al., 1978). A ação antiestrogênica do fitoestrógeno teria um efeito inibitório sobre a ligação do estrogênio com seu receptor (RE). A disponibilidade do fitoestrógeno em se ligar ao RE pode ser considerada um mecanismo primário no qual este composto previne o

câncer de mama. A razão da absorção e biodisponibilidade dos fitoestrógenos dependem de alguns fatores, incluindo a quantidade absoluta no gênero alimentício, no processo de preparação dos alimentos e estrutura química. A variabilidade individual tem um grande impacto no metabolismo e excreção dos fitoestrógenos (Brzezinski & Debi, 1999; Stark & Madar, 2002).

De acordo com os estudos epidemiológicos realizados, a razão da variação geográfica no desenvolvimento do câncer pode ser atribuída a diferentes tipos de dieta (Stephens, 1997). Tem sido levantada a hipótese que o consumo de alimentos ricos em fitoestrógenos pode contribuir para níveis baixos de câncer de mama em mulheres asiáticas, pois estas têm elevada concentração no sangue e na urina de fitoestrógenos e, conseqüentemente, menor risco de câncer de mama do que as mulheres ocidentais. Comparando as diferentes dietas dos orientais e ocidentais, a ingestão de alimentos que contém isoflavona e lignanas, substâncias consideradas fitoestrógenos, observaram a relação da ingestão destas substâncias e o baixo risco de câncer de mama (Stephens, 1997; Thompson et al., 1996a,b; Aldercreutz, 1995; Aldercreutz, 2003).

Estima-se que a ingestão de isoflavona em mulheres orientais seja de 20-80 mg/dia, enquanto mulheres ocidentais, menos de 5 mg/dia. Segundo, o estudo realizado por Stark & Madar (2002), a isoflavona e a lignana preveniram, de forma endógena, a oxidação de bases pirimidinas e purinas, reduzindo o dano oxidativo do DNA, um evento que aumenta a tumorigênese. A ação antioxidante dos fitoestrógenos também contribui para sua eficiência como agente anticancerígeno.

Os efeitos favoráveis do fitoestrógenos sobre o câncer de mama podem ser mediados por diferentes mecanismos. Um possível mecanismo envolveria a inibição da tirosina quinase e outra proteína quinase, alterando a ação do fator de crescimento, inibindo a angiogênese, o 3 $\beta$ -hidroxyesteróide dehidrogenase, 17 $\beta$ -hidroxyesteróide dehidrogenase tipo 1, 5 $\alpha$ -redutase, fenol sulfatase, topoisomerase I e II, e aromatase. Outro mecanismo poderia estar envolvido com o receptor estrogênico  $\beta$  (RE $\beta$ ) e suas várias isoformas, por exemplo, RE  $\beta$  formando heterodímeros com RE  $\beta$  reduzindo o efeito estrogênico. A conversão de andrógenos para estrógenos nas células mamárias é diretamente importante na etiologia do câncer de mama (Aldercreutz, 2003).

Várias questões quanto ao uso e a concentração dos fitoestrógenos também têm sido levantadas, pois observaram que mulheres na pré-menopausa, com tumores benignos ou malignos, suplementadas com 60 g/dia de soja (45 mg de isoflavona) por duas semanas aumentaram a razão da proliferação do epitélio lobular da mama quando ambas estavam no período do ciclo menstrual. Estes resultados indicam que os fitoestrógenos podem estimular a proliferação da célula mamária e estas modificações podem indicar processo de carcinogênese (Stark & Madar,

2002).

O complexo fitoestrógeno-receptor é análogo ao receptor do estradiol, e apresentam propriedades biológicas, estimulando o crescimento celular. A razão possível esta relacionada com a dose e o efeito sobre a indução e o crescimento do tumor mamário. Altas doses inibiriam o desenvolvimento e crescimento do tumor. Entretanto, doses fisiológicas de estrogênio podem estimular o crescimento do tumor. Similarmente os fitoestrógenos podem se comportar estimulando o crescimento de tumores humanos por sua ação conhecida sobre o RE (Martin et al., 1978).

Foi observado um efeito de estimulação da enterolactona no crescimento de células de câncer de mama receptor hormonal positivo (MCF-7), na ausência do estradiol. Recentemente a enterolactona, mas não o estradiol, mostrou estimulação na expressão pS2 do MCF-7. Isto sugere que o efeito exógeno fraco do estrógeno pode ser agonista ou antagonista, dependendo dos níveis de estrógeno endógeno (Adlercreutz, 1995).

### Estudos relacionados com a semente de linhaça e células mamárias

O linho é uma planta herbácea, que pertence à família Linaceae, nativa da Europa, Ásia e Região Mediterrânea. Compreende certo número de subespécies, chamada de *Linum usitatissimum* L. É considerado um alimento funcional no Brasil e a variedade mais comum é a semente de cor marrom escura brilhante, rica em substâncias benéficas à saúde. A semente de linhaça é usada como matéria-prima para a produção de óleo e farelo, sendo rica em fibras, proteínas e gordura (Nesbitt & Thompson, 1997). No Brasil, a espécie *Linum usitatissimum* está presente entre as plantas medicinais e da lista oficial da 1ª. Edição da Farmacopéia Brasileira (Brandão et al., 2006). O óleo da semente mostrou atividade antimalárica em camundongos (Mariath et al., 2009).

A linhaça é uma fonte vegetal rica em ácido ômega-3 (57% w3, 16% w6, 18% w9 - relação w6:w3=0,3:1), sobretudo o ácido  $\alpha$ -linolênico, que tem efeitos benéficos, alguns já documentados em trabalhos científicos (Carlson & Moses, 2001; Simopoulos, 2000). Estudos clínicos realizados com dietas contendo PUFAS relataram que estes ácidos atuam evitando doenças cardíacas através de uma variedade de ações como prevenção de arritmias, geração de prostanóides e leucotrienos com ações inflamatórias, inibição de síntese de citocinas (Uauy & Valenzuela, 2000). Alguns estudos comparam a quantidade de n-3 nesta semente e seus produtos como farinha de linhaça e óleo de linhaça, e como estes reduzem o colesterol no soro (Cunnane et al., 1993). Esta semente vem sendo estudada por seus efeitos protetores a saúde, sendo considerada funcional, agindo na estimulação das funções estruturais das células, muito semelhante a uma ação farmacológica. O interesse em seu consumo se justifica pelo seu potencial benéfico, vinculado ao seu alto conteúdo

de lignanas, especificamente o secoisolaricirecional (SDG), fitoestrógeno que possui estrutura química muito semelhante à molécula de estrogênio (Lucas et al, 2002). Além desta ação fitohormonal, o SDG possui ação antioxidante e hipocolesterolêmica (Prasad, 2000).

Esta semente é rica em precursores de lignana, 75-800 vezes mais que outros alimentos vegetais e tem sido investigada devido ao possível efeito protetor contra o câncer. Entretanto, outros compostos da linhaça como: fibras, ácido graxo n-3, ácido fítico, compostos fenólicos podem contribuir para um efeito anticarcinogênico (Thompson et al., 1996a,b). Este fitoestrógeno pode proteger contra a osteoporose e o câncer de mama, além disso, apresenta um efeito laxativo.

A estrutura da lignana, 2,3-dibenzilbutano, foi primeiramente identificada em 1970, por estudos observados com macacos, no qual os compostos foram identificados na urina com aparente similaridade dos metabólitos esteróides hormonais (Humfrey, 1998).

A lignana é produto da transformação da lignina em compostos fenólicos, que são metabolizados no intestino humano (pelas bactérias intestinais), formando o enterodiol e a enterolactona (estruturas semelhantes aos estrógenos). São encontrados também em cereais, frutas e vegetais. Estes compostos, por sua vez possuem ação antiestrogênica e ao mesmo tempo fraca ação estrogênica, sendo muito semelhante as isoflavonas da soja. Esta tem propriedade biológica significativa como: ação antimutagênica, antifúngica, antioxidante e anticarcinogênica. É um potente inibidor de atividade plaquetária e mediador das reações inflamatórias (Thompson et al., 1996a,b; Bennet, 1998; Brzezinski & Debi, 1999).

Tem sido levantada a hipótese da lignana apresentar fraca ligação estrogênica e antiestrogênica *in vitro* e modular os cânceres relacionados com hormônios, como o câncer de mama, por sua estrutura ser similar ao estrogênio estradiol e dietilstilbestrol e a mesma ter a ação similar ao do tamoxifeno (Thompson et al., 1996a,b). A concentração desta está relacionada com a quantidade de semente de linhaça na alimentação, pois esta quando excretada depende do percentual de semente ingerida. Estima-se que 11,8 g desta semente por dia forneça 14,8  $\mu$ mol de lignana por dia. Estudos epidemiológicos também têm mostrado uma menor excreção urinária de lignana em pacientes com câncer de mama e grupo populacionais com elevado riscos de câncer de mama (ex: onívoras) do que aquelas com baixo risco (ex: vegetarianas) (Nesbitt & Thompson, 1997).

A semente e o óleo de linhaça reduzem o crescimento de tumores estabilizados. Onde a lignana e o seu precursor secoisolariciresinol diglicosídeo (SDG) exercem um grande efeito inibitório sobre o desenvolvimento de novos tumores. Parece que o óleo de linhaça não estabiliza o crescimento do tumor devido à presença de lignana, mas sim por outros mecanismos, o que necessita de melhores estudos (Thompson et al., 1996 a,b).

## Estudos experimentais com semente de linhaça e câncer de mama

A semente de linhaça tem componentes que pode alterar a estrutura da glândula mamária. Isto é importante por ter implicações sobre o desenvolvimento e diferenciação na estrutura da glândula mamária que são hormônios dependentes (Thompson, 1996 a,b).

Foi realizado um estudo de caso-controle, num período de 5 anos, no qual foi investigado a relação do risco de câncer de mama e dieta contendo lignana, bem como a relação desta com o risco de polimorfismo do gene CYP17 (genótipo P450c17a) (McCann et al., 2002). A função deste gene é a conversão de pregnenolona e progesterona para androtenediona, provendo substrato para a produção de estradiol. O CYP17 é importante no metabolismo dos esteróides, este pode ser inibido pelo fitoestrógeno. Alguns estudos mostram a existência de uma relação entre a quantidade de lignana excretada pela urina e o risco de câncer de mama onde a elevada ingestão, pode estar relacionada com a redução do risco desta doença. O provável mecanismo existente é a competição pelo receptor do estrogênio, onde tem sido demonstrado que a suplementação com lignana altera no soro globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), níveis de estradiol e outros hormônios esteróides, no entanto ainda se faz necessário investigar evidências da relação entre a lignana dietética e o câncer de mama (McCann et al., 2002).

Tou & Thompson (1999), realizaram um estudo experimental com ratas, que receberam diferentes doses de linhaça: 10%, 5%, 1,82% de óleo de linhaça e SDG (isolado de 5% de linhaça). Eles observaram diferentes efeitos sobre a glândula mamária quando consumido 5% de linhaça e 10%. Estas doses podem ser responsáveis por diferentes efeitos mostrados sobre a densidade da glândula mamária. Durante o período de gestação e lactação, a exposição ao SDG também reduziu a densidade do broto alveolar mamário. Isto pode ocorrer porque cada ciclo do estrol promove diferenciação do TEB para AB e lóbulo. Em contraste, no período de gestação e lactação, usando 10% de linhaça, sugere-se que a mudança endócrina promove diferenciação na glândula mamária, por ter ação direta sobre a maturação da estrutura da glândula e, por alterar o sistema endócrino e reduzir a proliferação celular. As ratas alimentadas com linhaça ou SDG tiveram o índice dos tumores mamários, tamanho e o número reduzidos; não foi observado de forma significativa mudanças ao se utilizar o óleo de linhaça. Podendo-se concluir neste trabalho, que a exposição à linhaça, particularmente durante a gestação e lactação, produz mudanças na estrutura da glândula mamária.

Estudo realizado com chimpanzés, que foram tratados com carcinógenos, e receberam dieta contendo lignana e outros fitoestrógenos, avaliou-se a propriedade anticarcinogênica. Para isto utilizaram diferentes tipos de

dieta: vegetariana rica em fibras, rica em gordura, rica em carboidratos e rica em proteína. Nos resultados observados a dieta rica em gordura alterou os níveis de excreção urinária de lignana, o que não foi observado nas outras dietas, mostrando que não ocorreu uma sintetização dos compostos difenólicos. Estes compostos são biologicamente ativos apresentando um efeito anticarcinogênico (Musey et al., 1995).

No estudo experimental realizado com ratas inoculadas com carcinógeno mamário e que receberam ração contendo SDG (1,5 mg), que está presente em 15 g de 5% de linhaça, durante vinte semanas, foi observado efeito antitumorigênico. Um dos possíveis mecanismos estaria associado ao efeito fracamente estrogênico/ antiestrogênico da lignana. A competição pela ligação com o receptor estrogênico tem indicado ser um mecanismo que pode reduzir o desenvolvimento do tumor. A enterolactona e o enterodiol, bem como outras lignanas, têm mostrado reduzir ação proliferativa de células estrogênio-sensíveis em linhagens de câncer de mama, no qual pode ser relatado por sua capacidade de inibir enzimas associadas com a proliferação celular (proteína quinase C, ornitina decarboxilase, DNA topoisomerase). A lignana inibe moderadamente a aromatase, enzima envolvida na produção do estrona proveniente de andrógenos, deste modo reduzindo o tumor. Além disso, inibe a proliferação celular endotelial vascular e a angiogênese. O efeito antioxidante provido por algumas lignanas tem sugerido a diminuição do risco de desenvolver o câncer. Esta parece reduzir a transformação de células iniciais para células neoplásicas, mas o mecanismo exato de sua ação durante o estágio de promoção da tumorigênese mamária ainda deve ser elucidado. O que se observou em ratos foi à redução significativa da carga e do número de tumores, provavelmente devido à ação de outros mecanismos, e do efeito antiestrôgenico da lignana e do secoisolariciresinol diglicoside (Thompson et al., 1996 a,b).

Foram realizados estudos experimentais com camundongos inoculados com MDA-MB-435 (célula de linhagem tumoral de mama que não possui RE), e estes receberam dieta suplementada com 10% de linhaça, com o objetivo de verificar se esta afetaria o crescimento tumoral, metastatase e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) extracelular. Na angiogênese, a formação de novos capilares sobre vasos pré-existentes, é um dos fatores mais importante no evento do crescimento tumoral, progressão e disseminação metastática. O fator de crescimento vascular endotelial surge para ser um fator na propagação da angiogênese tumoral e conseqüentemente no câncer de mama, pois estimula as células de proliferação, migração, e organização tubular, e aumenta a permeabilidade vascular. Os níveis VEGF elevado mostram uma sobrevida menor em pacientes com câncer de mama com nódulos positivos ou negativos. O resultado deste estudo demonstrou que a dieta suplementada com 10% de linhaça diminuiu a razão do crescimento tumoral e as metastases dos tumores mamários

receptor estrogênio negativo, e foi significativamente menor os níveis extracelulares de VEGF. No modelo deste estudo observamos a inibição da aromatase e o estímulo da produção de SHBG. A hipótese para este fato seria a redução dos níveis de estrogênios endógenos e, com isto, se prolongaria o ciclo do estrol. Porém, ainda se faz necessário se avaliar os eventos ocorridos em tumores “in situ” (Dabrosin et al., 2002).

Chen et al., (2002) realizaram um estudo com camundongos, onde o objetivo foi de observar o efeito da linhaça sobre o crescimento e metástase em células tumorais mamárias com receptor estrogênio negativo e concluíram, que a linhaça inibe a progressão da tumorigênese mamária induzida quimicamente. O mecanismo que permite a inibição sobre a célula de câncer com receptor estrogênio negativo ainda não é claro, porém sugere o seguinte efeito: (a) fraca propriedade estrogênica e antiestrogênica da lignana por sua estrutura similar ao estradiol; (b) indução na redução da proliferação celular e/ou metástase, pela inibição dos fatores de crescimento tumoral; (c) presença de ácido graxo n-3 ( $\alpha$ -ácido linolênico), onde este ácido graxo contido na linhaça pode ser metabolizado a ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA). O EPA e o DHA inibem a produção pelo tumor de ácido araquidônico derivado dos eicosanóides, incluindo prostaglandinas E2 e ácido 12-hidroxi-eicosatetraenóico (12-HETE), que são compostos angiogênicos; (d) interferência na cascata da metástase, pelo efeito inibitório de IGF-I (fator de crescimento dependente de insulina I) e EGFR (fator de crescimento do receptor epidermal), pelo composto enterodiol e enterolactona.

Rickard et al., (2000) avaliaram a relação entre a excreção de lignana urinária e o nível de IGF-I no plasma. Em alguns estudos o aumento do risco de câncer de mama mostra-se relacionado com o elevado nível de IGF-I. O IGF-I é um polipeptídeo sintetizado principalmente no fígado, sendo importante para o desenvolvimento da glândula mamária. Pela ação antiestrogênica da lignana e pelo fígado ser o órgão alvo para metabolização desta, consequentemente alteraria a síntese e os níveis de circulação de IGF-I, reduzindo o risco de câncer de mama. No experimento realizado por estes autores, dois grupos de ratos foram alimentados com 5% de linhaça ou com dose de 1,5 mg de SDG, sendo o último com dieta padrão, ambos os grupos foram tratados com *N*-metil-*N*-nitrosourea (substância carcinogênica-MNU). Os autores observaram que nos animais tratados ou não com o MNU, os níveis de IGF-I no plasma diminuíram, no entanto, não é claro o mecanismo pelo qual a lignana provocou a redução dos níveis de IGF-I, sendo necessários maiores investigações.

Outros estudos demonstram evidências do efeito protetor dos fitoestrógenos em mulheres na pré-menopausa, e que nas mulheres na pós-menopausa, no entanto, tais estudos não são conclusivos. Porém, em estudos populacionais controlando a dieta de mulheres saudáveis, tem se mostrado as ações biológicas dos fitoestrógenos,

produzindo numerosos efeitos associados com a redução do risco de câncer de mama (Humfrey, 1998).

No estudo realizado por Haggans et al. (1999), 28 mulheres na pós-menopausa receberam dietas suplementadas com semente de linhaça (5 ou 10 g/dia). Foi observado que na excreção urinária das 24 horas, o 2-OH-Estrógeno foi significativamente maior naquelas alimentadas com 10 g do que no grupo alimentado com 5 g de linhaça. A excreção urinária de 16 $\alpha$ -OHE1 não foi significativa nas amostras, e a razão 2/16 $\alpha$ -OHE1 foi significativamente maior no grupo que recebeu 10 g de linhaça. Estes resultados sugerem que a linhaça tem um efeito funcional nas mulheres na pós-menopausa, induzindo a diminuição do 2-OH-Estrógeno, consequentemente reduzindo o risco de câncer de mama.

## CONCLUSÃO

Muitos estudos experimentais já demonstram o envolvimento da dieta e particularmente da semente de linhaça no processo de desenvolvimento do câncer de mama. Poucos trabalhos são realizados com humanos para avaliar a eficácia das doses nestes estudos levantados, entretanto mostram que há modificação na estrutura da glândula mamária, aumentando a maturação da mesma, alterando o sistema endócrino e reduzindo a proliferação celular da glândula. Ainda não está bem definida por quais mecanismos a linhaça pode inibir a célula de câncer mamária, porém este alimento tem mostrado prováveis efeitos benéficos contra este tipo de câncer e maiores investigações devem ser realizadas.

## REFERÊNCIAS

- Adlercreutz H 1995. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Persp* 103: 103-112.
- Adlercreutz H 2003. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem* 83: 113-118.
- Bennett M 1998. *The flaxseed revolution: nature's source of omega-3, ligninas e fibra*. Califórnia: Optimal Healthspan Publications, p.88.
- Brandão MGL, Cosenza GP, Moreira RA, Monte-Mor RLM 2006. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev Bras Farmacogn* 16: 408-420.
- Brasil 1993. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, p. 21.
- Brasil 2002. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, p. 22.
- Brasil 2003. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, p. 22 e 32.
- Brasil 2007. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer.

- Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, p. 22 e 32.
- Brzezinski A, Debi A 1999. Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulators? *Eur J Obstet Gyn R B* 85: 47-51.
- Carlson SM, Moses LJ 2001. Individual differences in inhibitory control and children's theory of mind. *Child Dev* 72: 1032-1053.
- Chen J, Stavro PM, Thompson LU 2002. Dietary flaxseed inhibits human breast cancer growth and metastasis and downregulates expression of insulin-like growth factor and epidermal growth factor receptor. *Nutr Cancer* 43: 187-192.
- Cunnane SC, Ganguli S, Menard C, Liede AC, Hamadeh MJ, Chen ZY, Wolever TMS, Jenkins DJA 1993. High  $\alpha$ -linolenic acid flaxseed (*Linum usitatissimum*): some nutritional properties in humans. *Brit J Nutr* 69: 443-453.
- Dabrosin C, Chen J, Wang L, Thompson LU 2002. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett* 185: 31-37.
- Haggans CJ, Hutchins AM, Olson BA, Thomas W, Martini MC, Slavin JL 1999. Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 33: 188-195.
- Humfrey CDN 1998. Phytoestrogens and human health effects: weighing up the current evidence. *Nat Toxins* 6: 51-59.
- Kelsey JL 1993. Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiol Rev* 15: 256-263.
- Leis Jr HP 1978. Epidemiology of breast cancer: identification of the high-risk women. In: Gallager HS, Leis Jr HP, Snyderman RK, Urban JA. *The Breast*. Eds. St. Louis, CV Mosby Co., p. 37-46.
- Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, Khalil DA, Juma S, Daggy BP, Stoecker BJ, Arjmandi BH 2002. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1527-1532.
- Mariath IR, Falcão HS, Barbosa-Filho JM, Sousa LCF, Tomaz ACA, Batista LM, Diniz MFFM, Athayde-Filho PF, Tavares JF, Silva MS, Cunha EVL 2009. Plants of the American continent with antimalarial activity. *Rev Bras Farmacogn* 19: 158-192.
- Martin PM, Horwitz KB, Ryan DS, McGuire WL 1978. Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. *Endocrinology* 103: 1860-1866.
- McCann SE, Moysich KB, Freudenheim JL, Ambrosone CB, Shields PG 2002. The risk of breast cancer associated with dietary lignans differs by CYP17 genotype in women. *J Nutr* 132: 3036-3041.
- Morgan JW, Gladson JE, Rau KS 1998. Position paper of the American Council on Science and Health on Risk Factors for Breast Cancer: established, speculated and unsupported. *Breast J* 4: 177-197.
- Morrow M, Bilimoria MM 1995. The women at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *Cancer J Clinical* 45: 263-278.
- Musey PI, Gould KG, Collins DC, Adlercreutz H, Fotsis T, Bannwart C, Makela T, Wahala K, Brunow G, Hase T 1995. Effect of diet on lignans and isoflavonoid phytoestrogens in chimpanzees. *Life Sci* 57: 655-664.
- Nesbitt PD, Thompson LU 1997. Lignans in homemade and commercial products containing flaxseed. *Nutr Cancer* 29: 222-227.
- Prasad K 2000. Flaxseed: A source of hypocholesterolemic and antiatherogenic agents. *Drug News Perspect* 13: 99-104.
- Rickard SE, Yuan YV, and Thompson LU 2000. Plasma insulin-like growth factor I levels in rats are reduced by dietary supplementation of flaxseed or its lignan secoisolaricresinol diglycoside. *Cancer Lett* 161: 47-55.
- Santell RC, Ngoc K, Helferich WG 2000. Genistein inhibits growth of estrogen-independent human breast cancer cells in culture but not in athymic mice. *J Nutr* 130: 665-669.
- Simopoulos AP 2000. Symposium: role of poultry products in enriching the human diet with n-3 PUFA: human requirement for n-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci* 79: 961-970.
- Stark A, Madar Z 2002. Phytoestrogens: a review of recent findings. *J Pediatr Endocr Met* 105: 561-572.
- Stephens FO 1997. Breast cancer: aetiological factors and associations (a possible protective role of phytoestrogens). *Aust NZ J Surg* 67: 755-760.
- Thompson LU, Seidl MM, Rickard SE, Orcheson LJ, Fong H 1996a. Antitumorigenic effect of a mammalian lignan precursor from flaxseed. *Nutr Cancer* 26: 159-165.
- Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ, Seidl MM 1996b. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 17: 1373-1376.
- Tou JCL, Thompson LU 1999. Exposure to flaxseed or its lignan component during different developmental stages influences rat mammary gland structures. *Carcinogenesis* 20: 1831-1835.
- Trock BJ 1996. Molecular epidemiology. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Lippincott SH. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Reaven, p. 213-219.
- Uauy R, Valenzuela A 2000. Marine oils: the health benefits of n-3 fatty acids. *Nutrition* 16: 680-684.