

Carotenóides: uma possível proteção contra o desenvolvimento de câncer

Carotenoids: a possible protection against cancer development

Fabio da Silva GOMES¹

RESUMO

Este artigo discute as possibilidades de proteção contra o desenvolvimento do câncer, proporcionadas por carotenóides provenientes da alimentação, com base em uma revisão da literatura. Os carotenóides têm demonstrado uma ação protetora contra a carcinogênese, tanto em estudos *in vitro* como *in vivo*, com animais e humanos. Entre eles, a beta-criptoxantina, a fucoxantina, a astaxantina, a capsantina, a crocetina e o fitoeno, têm sido pouco explorados, e a literatura ainda se mostra extremamente limitada e pouco conclusiva. Estudos experimentais com humanos demonstraram não haver efeito, ou efeito reverso, do beta-caroteno, no entanto, não incluíram anteriormente variáveis intervenientes e interativas que deveriam ter sido controladas. A partir da evidência científica, baseada em estudos epidemiológicos e ensaios experimentais recentes, e da elucidação dos mecanismos de atuação de fitoquímicos relacionados à maior proteção contra o câncer, conclui-se que a alimentação rica em carotenóides provenientes das frutas, legumes e verduras, representa um possível fator de proteção contra o desenvolvimento do câncer.

Termos de indexação: alimentação; carotenóides; frutas; neoplasias; quimioprevenção; vegetais.

ABSTRACT

This study is a literature review that discusses the likelihood of dietary carotenoids offering protection against cancer. Carotenoids have been demonstrating a protective action against carcinogenesis both in vitro and in vivo, in animals and humans. Among them, beta-cryptoxanthin, fucoxanthin, astaxanthin, capsanthin, crocetin and phytoene have been little explored and literature is still very lacking and little conclusive. Experimental studies with humans have shown beta-carotene to have no effect or reverse effect; however, they have never included intervenient and interactive variables that should have been controlled. Scientific evidence based on epidemiological studies and recent experimental assays and the elucidation of phytochemical activity mechanisms associated with greater protection against cancer, a diet rich in carotenoids from fruits and vegetables may protect against carcinogenesis.

Indexing terms: feeding; carotenoids; fruit; neoplasms; chemoprevention; vegetables.

¹ Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Área de Alimentação, Nutrição e Câncer. R. dos Inválidos, 212, 4º andar, Centro, 20231-048, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: <fabiog@inca.gov.br>.

INTRODUÇÃO

A alimentação está relacionada a diversos fatores de determinação de seu padrão, seja no plano individual ou coletivo. A motivação para comer provém da fome, expressa pelo organismo; da necessidade de se nutrir, e, ao mesmo tempo, é acompanhada, em alguns momentos, e regida, em outros, por sentimentos, lembranças, experiências vividas e conhecimentos construídos ao longo da vida, os quais envolveram os alimentos, o que também determina, junto às influências e condicionantes socioeconômicos e culturais, quais escolhas serão feitas e quais alimentos serão privilegiados a partir da motivação de comer. A escolha estará muito próxima ao que se pretende buscar no alimento: união familiar, rapidez, consolo, celebração, cessação da fome, crença, recuperação da saúde. Mas, o motivo pelo qual se come, em geral, encontra-se distante da proteção que a comida pode proporcionar, promovendo a saúde¹.

Os alimentos oferecem diversas possibilidades de proteção ao organismo contra o desenvolvimento do câncer e outras doenças crônicas²; entre os vários fatores que têm sido considerados responsáveis por essa proteção, podem ser citados os carotenóides, as vitaminas antioxidantes, os compostos fenólicos, os terpenóides, os esteróides, os indoles e as fibras^{3,4}.

Alguns compostos em especial, denominados agentes quimiopreventivos, exercem uma ação protetora específica contra o desenvolvimento do câncer; muitos desses compostos químicos podem ser sintetizados em laboratórios, mas a maioria encontra-se prontamente disponível nos alimentos. As isoflavonas, por exemplo, podem ser encontradas na soja; o licopeno no tomate; a luteína no espinafre; a quercetina na maçã; o resveratrol na uva; as antocianinas nas frutas vermelhas (cereja, framboesa, amora), entre outros^{5,6}.

Os fitoquímicos (do Grego, *fitos* = planta) poderiam ser definidos, simplesmente, como compostos químicos presentes ou provenientes das plantas. Sua definição é, usualmente, comple-

mentada pelas atribuições especiais desses compostos; não basta, portanto, vir do reino vegetal, é necessário que o composto promova efeitos benéficos ao organismo, para que possa ser considerado um fitoquímico.

Existem muitos fitoquímicos que exercem suas propriedades funcionais de benefícios à saúde, por meio da proteção contra o câncer; esses compostos seriam, portanto, fitoquímicos que possuem propriedades quimiopreventivas. Este artigo discute as possibilidades de proteção contra o desenvolvimento do câncer, proporcionadas por carotenóides provenientes da alimentação.

Carotenóides: fitoquímicos quimiopreventivos

Existem, aproximadamente, 600 carotenóides encontrados na natureza, os quais são constituídos por dois grandes grupos, denominados: (1) carotenos, que consistem em hidrocarbonetos puros; e (2) xantofilas, hidrocarbonetos que possuem grupos funcionais oxigenados⁷. Desses, 40 podem ser encontrados nos alimentos e, como resultado de uma absorção seletiva do trato gastrointestinal, apenas 14 carotenóides são biodisponíveis⁸, biodisponibilidade que se apresenta de forma quase ilimitada⁹. Entre esses se encontram o beta-caroteno, o alfa-caroteno, a luteína, a zeaxantina e o licopeno, aos quais este artigo dará maior ênfase; e a beta-criptoxantina, a fucoxantina, a astaxantina, a crocetina, a capsantina e o fitoeno, carotenóides muito promissores no que se refere à proteção contra o câncer, mas ainda pouco estudados e, portanto, escassamente descritos.

Biomarcadores de estresse oxidativo e lesão de material genético

Como precedente essencial à análise do efeito dos carotenóides sobre o desenvolvimento do câncer, serão apresentados alguns biomarcadores que se encontram relacionados tanto à

expressão das respostas quanto aos efeitos investigados. O estresse oxidativo representa uma dessas respostas, e é caracterizado por uma intensa sobrecarga de radicais livres, que pode ser extremamente lesiva às estruturas celulares, com conseqüências tumorigênicas. A lesão oxidativa de material genético, também possui estreita relação com a tumorigênese, e pode ser utilizada como indicador do efeito dos carotenóides sobre o desenvolvimento do câncer.

Entre os biomarcadores mais comumente utilizados pelos estudos experimentais estão o malondialdeído, a taxa de oxidação da lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein* - LDL), a 8-epi prostaglandina F2a (8-EPG) urinária e os anticorpos séricos para LDL oxidado (Ab-oxLDL), como indicadores do estresse oxidativo (este último um indicador inverso), e a 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) e o número de quebras da fita do ácido desoxirribonucléico (DNA) linfocítico, como indicadores de lesão de material genético. Dessa forma, um maior número de quebras de fita do DNA linfocítico ou uma taxa de oxidação da LDL mais elevada, por exemplo, configuram uma situação desfavorável à proteção contra o desenvolvimento do câncer.

Frutas, legumes e verduras e carotenóides: estresse oxidativo e lesão genética

Miller et al.¹⁰ realizaram um estudo alimentar randomizado controlado, com 103 adultos saudáveis com idades superiores a 21 anos de idade, os quais eram aleatoriamente alocados em diferentes grupos. Ao grupo controle, era ofertada uma dieta típica dos Estados Unidos; o outro grupo recebia a dieta denominada *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), a qual era rica em frutas, legumes e verduras e em laticínios, com reduzidas quantidades de gordura; incluía cereais integrais, aves, peixes e frutos oleaginosos; e era reduzida em carne vermelha, doces, bebidas contendo açúcar, gordura saturada, gordura total e colesterol. Os participantes concordaram em comer

apenas o que lhes fosse oferecido e nada mais, por um período de três meses. O estudo demonstrou que o consumo da dieta DASH reduziu o estresse oxidativo, e resultou em um aumento da concentração sérica de antioxidantes e de Ab-oxLDL.

Comparando grupos com média de consumo de 3,6 porções contra 12,1 porções de frutas, legumes e verduras, Thompson et al.¹¹ demonstraram que dietas ricas em frutas, legumes e verduras (≥ 10 porções) exerceram atividade antioxidante *in vivo*, por meio da redução significativa ($p < 0,01$) em 16,5% de produtos da oxidação do DNA, a 8-OHdG, após duas semanas de intervenção. No grupo de baixo consumo desses alimentos, essa redução foi, praticamente, ausente (0,5%; $p = 0,77$). A 8-EPG urinária também foi investigada como desfecho, e uma redução superior foi experimentada pelo grupo que consumiu mais frutas, legumes e verduras: 30,7% ($p < 0,01$) contra 10,9% ($p = 0,09$). Adicionalmente, indivíduos que apresentaram os maiores incrementos em carotenóides sérico também experimentaram as maiores reduções em marcadores de lesão oxidativa.

Pool-Zobel et al.¹², conduzindo um estudo experimental com seres humanos, não-fumantes, com idades entre 27-40 anos, observaram que frutas, legumes e verduras como o espinafre, a cenoura e o tomate, possuem um efeito protetor contra o câncer, exercido pelos carotenóides por meio da redução de lesões ao DNA, identificadas, tanto pela redução da oxidação das bases pirimidínicas do DNA, quanto pelo menor número de quebras de fitas do DNA linfocítico; esse efeito também pôde ser evidenciado por Porrini & Riso¹³, por meio da suplementação com purê de tomate. Observações como essas sugerem que dietas com altas concentrações de licopeno podem diminuir o risco de doenças crônicas por meio da redução da lesão oxidativa ao DNA¹⁴. Além disso, a maior concentração de licopeno sérico e a suplementação de beta-caroteno também estão associadas à maior velocidade de reparo de danos do DNA¹⁵.

Haeghele et al.⁷, analisando o consumo de frutas, legumes e verduras entre mulheres e os

índices de lesão oxidativa do DNA e a peroxidação lipídica, identificaram uma correlação negativa entre essas variáveis, indicada pela redução dos níveis orgânicos de 8-OHdG e 8-EPG entre as blocagens com elevado consumo de frutas, legumes e verduras.

Controvérsias no campo de investigação da associação entre o consumo de frutas, legumes e verduras e a maior proteção contra o desenvolvimento de câncer são inexpressivas. A literatura revela que a consensualidade tem prevalecido e tem sido sustentada por conclusões bastante convergentes, as quais, inclusive, têm justificado e subsidiado uma série de estratégias e movimentos, em todo o mundo, voltados ao estímulo do consumo de frutas, legumes e verduras.

Beta-caroteno

Inicialmente, existia dúvida sobre o poder quimiopreventivo do beta-caroteno, se este estaria, realmente, associado ao beta-caroteno exclusivamente, ou se deveria ser atribuído à sua conversão em vitamina A que, por sua vez, promoveria a ação. Posteriormente, os estudos revelaram que o beta-caroteno não só possuía uma ação exclusiva, como esta era mais potente que a promovida pela vitamina A¹⁶.

Contudo, quatro estudos experimentais, realizados em grandes populações, foram conduzidos e não apresentaram resultados significativos no que se refere à redução de risco de câncer relacionada à ingestão de suplementos de beta-caroteno. Foram eles, o *alpha-Tocopherol beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study*, o *beta-Carotene and Retinol Efficiency Trial (CARET)*, o *Physicians' Health Study (PHS)*¹⁷ e o *Skin Cancer Prevention Study (SCPS)*¹⁸. Além disso, o tabagismo (mais de 20 cigarros por dia), a exposição ao asbesto e o consumo de álcool superior a 11g de etanol diário, indicaram um risco aumentado de desenvolvimento de câncer entre os que receberam o suplemento, de acordo com o ATBC e o CARET^{19,20}.

A investigação dos possíveis interferentes e implicações bioquímicas desses resultados, no entanto, conduz a ponderações sobre essas conclusões. Para tanto, se faz necessário conhecer a dinâmica de atuação do beta-caroteno como composto quimiopreventivo, para que sejam eliminadas possibilidades de interferências bioquímicas. As avaliações de causa-efeito identificadas por um estudo experimental, não podem ser privadas da investigação da plausibilidade biológica do efeito.

A pressão de oxigênio (pO_2) nos tecidos é um dos interferentes da atuação antioxidante do beta-caroteno. Inicialmente foi atribuída ao beta-caroteno uma atividade pró-oxidante, ou seja, de promoção da oxidação, ao invés de proteção contra essa oxidação, quando esse atuava em tecidos sob tensões de oxigênio muito elevadas²¹, entretanto, investigações posteriores, mais detalhadas, observaram que ocorre apenas um decréscimo da ação antioxidante, pelo processo de auto-oxidação do beta-caroteno²². A partir dessas observações, inclusive, pôde ser concluído que seria importante, nesses casos, utilizar a vitamina E em associação, uma vez que essa atua eficazmente em tecidos sob altas tensões de oxigênio²³.

A concentração de beta-caroteno também influencia sua ação antioxidante, de modo que concentrações que superam os 4-5 μM prejudicam sua habilidade protetora e/ou a reverterem em pró-oxidativa^{22,24}, neste último caso podendo, inclusive, promover uma lesão de material genético²⁵. A demonstração desse efeito reverso por diversos estudos^{24,26}, indica que suplementações com altas doses de micronutrientes devem ser atentamente acompanhadas pelos estudos, como em qualquer intervenção farmacológica²⁷.

Por outro lado, sob condições fisiológicas de pO_2 e adequadas concentrações plasmáticas (1 a 4-5 μM)²²⁻²⁴, o beta-caroteno é capaz de (1) prevenir danos celulares²⁴; (2) diminuir os níveis de espécies de oxigênio reativas no meio intracelular²⁸, reduzindo os riscos de lesão de material genético; e (3) promover ação antioxidante em células pulmonares expostas a nitrosaminas específicas do tabaco²⁹.

As possíveis interveniências e interações ocorridas nos experimentos anteriormente citados, tornam-se mais claras após estudos mais detalhados sobre o efeito do beta-caroteno. Essas investigações permitem, inclusive, conduzir a um questionamento dos resultados de alguns desses estudos.

O estudo ATBC, por exemplo, apesar de fornecer uma suplementação (20mg por dia) que, a princípio, não implicaria em concentrações plasmáticas com conseqüência tecidual pró-oxidante - se a ingestão total, incluindo a proveniente da alimentação e suplementação, fosse restrita a 20-25mg por dia²² - encontrou níveis plasmáticos mediano e máximo, entre a população estudada, iguais a 5,59 e 8,38 μM , respectivamente. Esses valores: (1) superam o limite de 4-5 μM ; (2) indicam que a maior parte da população ultrapassou a faixa de ingestão de 20-25mg; e que (3) a partir dos quais, o beta-caroteno passaria a atuar como pró-oxidante, levando a desfechos, como o encontrado. Esses resultados demonstram uma ausência de proteção e até um risco aumentado de desenvolvimento de câncer, nesse caso de pulmão, entre fumantes¹⁹. Isso ocorreu porque a ingestão de beta-caroteno foi controlada apenas pela suplementação e a ingestão adicional, por meio da alimentação, foi desconsiderada; houve, portanto, superdosagem, comprometendo a atuação do beta-caroteno e, conseqüentemente, interferindo sobre os efeitos da causalidade investigada. Uma outra explicação para o efeito reverso observado nesses estudos, envolve a competição pela absorção com outros micronutrientes lipossolúveis, em situações em que o beta-caroteno se encontra em altas concentrações³⁰. Seria importante observar a curva de distribuição da população estudada, separando o efeito interveniente que se concentra entre os indivíduos que apresentaram níveis elevados (>4-5 μM) de beta-caroteno sérico.

Segundo Forman et al.³¹, explicações para os referidos efeitos adversos da suplementação do beta-caroteno revelam resultados epidemiológicos inconsistentes, experimentos limitados e pesquisas nutricionais insuficientes.

Efeitos reversos resultam de níveis de ingestão de beta-caroteno que são impraticáveis por meio da alimentação, exclusivamente. Não há evidência que justifique a necessidade de supressão ou alerta sobre o consumo de alimentos ricos em beta-caroteno, especialmente em países como o Brasil, que apresentam importantes carências micronutricionais. Preocupante deve ser o encorajamento à suplementação, a qual tem sido, crescentemente, disponibilizada e facilitada *vis-à-vis* a radicalização de sistemas sociais modernos, que impõem estilos de vida que desprivilegiam práticas alimentares que garantiriam a ingestão adequada de micronutrientes.

Alfa-Caroteno

A regulação da multiplicação celular deve estar extremamente afinada para que não haja o desencadeamento de uma desordenação desse processo, o que poderia resultar no desenvolvimento do câncer. No estágio conhecido como G1, define-se se o ciclo celular segue para uma nova mitose ou cessa. O gene TP53, também conhecido como o gene supressor da tumorigênese humana, tem um papel determinante nesse controle, pois é responsável pela expressão da proteína p53, que atua nesse estágio promovendo a cessação do ciclo de multiplicação celular, evitando que as células se reproduzam desordenadamente. Diversos polimorfismos que envolvem esse gene já foram identificados³², e podem comprometer essa regulação. O alfa-caroteno é descrito como supressor da tumorigênese na pele, no pulmão, no fígado e no cólon - demonstrando, inclusive, uma atividade de supressão superior à promovida pelo beta-caroteno^{33,34} -, e age promovendo a cessação do ciclo de multiplicação celular, de forma análoga à ação da proteína p53^{34,35}. Sua atuação pode ser identificada, tanto no estágio de iniciação quanto na promoção do câncer³.

Experimentos em blocagem, conduzidos com ratos induzidos ao câncer de pele, identificaram que o grupo de animais que recebeu o

suplemento de alfa-caroteno apresentou, em média, apenas 0,3 tumores por rato teste, o que representou uma diferença significativa ($p < 0,01$, teste "t" de Student), quando foram comparados ao grupo controle (3,7 tumores por rato), ao passo que o bloco que recebeu o suplemento de beta-caroteno não apresentou variação significativa do número médio de tumores por rato (2,9) em relação ao controle. O mesmo experimento, conduzido com ratos que possuem alta incidência de tumores hepáticos espontâneos (*Male C3H/He*), identificou uma diferença ainda mais significativa ($p < 0,001$), apesar de menos relevante, apresentando uma média de 6,3 tumores por rato no grupo controle contra 3,0 no grupo que recebeu alfa-caroteno. O beta-caroteno, novamente, apesar de ter reduzido o número de tumores, não superou o alfa-caroteno, e não apresentou uma diferença significativa em comparação ao controle (4,7 tumores por rato)³.

O material genético e a regulação da multiplicação celular representam pontos de entrada cruciais para o desenvolvimento do câncer, logo, a possibilidade de interferir positivamente nesses pontos confere ao alfa-caroteno atribuições decisivas à proteção contra o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, mesmo os que, *a priori*, estariam mais fortemente associados a fatores de risco de natureza não dietética, como o câncer de pele^{36,37}.

Luteína, Zeaxantina e outros carotenóides

A luteína é formada por uma molécula de alfa-caroteno e dois radicais hidroxila, e, como os demais carotenóides, também pode ser encontrada em uma grande variedade de frutas, legumes e verduras, tais como, folhosos verdes escuros, abóbora, manga, mamão, pêssego, ameixa, laranja. A zeaxantina pode ser encontrada tanto nas frutas, legumes e verduras quanto no milho, e é constituída por uma molécula de beta-caroteno adicionada de duas hidroxilas^{3,38}.

Nishino et al.³ demonstraram que ratos induzidos ao câncer de pele e suplementados com luteína tiveram uma incidência significativamente menor, quando comparados aos que não receberam o suplemento ($p < 0,05$), e evidenciaram uma ação anticarcinogênica relacionada tanto à iniciação quanto à promoção.

Ainda são restritas as informações e pesquisas sobre a zeaxantina, no entanto, já foram descritas ações supressoras e antimetastáticas. Adicionalmente, a zeaxantina, assim como a luteína, exerce excelente atividade antioxidante, especialmente em meios lipossolúveis³⁹.

Outros carotenóides, como a beta-criptoxantina, a fucoxantina, a crocetina, a capsantina e o fitoeno, têm sido pouco explorados, contudo, apontam para um potencial promissor, e merecem maiores investigações. Isso porque tem se tornado cada vez mais evidente que respostas de proteção não estão exclusivamente associadas a um único fator, mas à presença de múltiplos fatores atuando de forma articulada e/ou sinérgica, o que reforça a importância da variedade na composição das refeições, e expõe as limitações de proposições que valorizam, mais exclusiva e isoladamente, um ou outro componente específico da alimentação^{39,3,40}.

Licopeno

O licopeno é um carotenóide encontrado, predominantemente, no tomate e em seus produtos, mas também na melancia vermelha e na goiaba. É amplamente descrito como o mais potente dos carotenóides, no que se refere à ação antioxidante^{40,41}.

Estudos epidemiológicos retrospectivos e prospectivos têm apontado uma associação do consumo de tomate e seus produtos^{42,43}, ingestão de licopeno^{44,45}, e níveis de licopeno sérico^{46,47} com a redução do risco de câncer, principalmente de próstata e pulmão.

Porrini et al.⁴⁸ demonstraram, recentemente, que a ingestão de carotenóides do tomate melhora o sistema de defesa antioxidante dos linfócitos, reduzindo a lesão ao DNA.

Michaud et al.⁴⁵, analisando duas coortes prospectivas em andamento nos Estados Unidos, uma durante 10 anos, composta por 51.529 homens com idades entre 40 e 75 anos a partir de 1986; e outra durante 12 anos, composta por 121.700 enfermeiras com idades entre 30 e 55 anos a partir de 1976, demonstraram que a ingestão de licopeno avaliada por um questionário de frequência de consumo alimentar reduziu significativamente o risco de câncer de pulmão.

Experimentos de indução de câncer de pulmão de dois estágios em ratos apresentaram atividade antitumorogênica atribuída ao licopeno, evidenciada por uma diferença significativa ($p < 0,05$), entre a quantidade média de tumores por rato no grupo que recebeu o licopeno (1,4) e no grupo controle (3,1). O mesmo experimento direcionado à indução de câncer de fígado também indicou diferenças significantes ($p < 0,05$) com o grupo controle apresentando, em média, 8,5 tumores por rato contra 2,1 do grupo suplementado. A repetição do mesmo desenho experimental utilizando ratos *Male C3H/He* identificou uma diferença ainda mais significativa ($p < 0,005$) e relevante para o câncer de fígado espontâneo, uma média de 7,7 tumores por rato entre o grupo controle contra 0,9 do grupo suplementado³.

Estudos *in vitro* demonstraram que o licopeno inibe a proliferação de uma linhagem de células do câncer oral, denominadas KB-1 na fase G1. Em concentrações fisiológicas (7 μM) o licopeno inibiu, aproximadamente, 10% do número de células, e a 20 μM induziu linfoblastos-T à apoptose em 24 horas^{49,50}.

Verificações das possibilidades anticarcinogênicas do licopeno devem ser tratadas com muita cautela, especialmente quando são traduzidas à população como recomendação, visto que melhores resultados têm sido atribuídos à ingestão de

produtos derivados do tomate, os quais, muitas vezes, contêm excessivas quantidades de sódio. Logo, recomendações que visam à garantia de um ambiente bioquímico celular mais protegido contra agentes cancerígenos, podem induzir à carcinogênese por outras vias; a partir, por exemplo, da agressão à mucosa gástrica provocada pelo excesso de sódio contido em molhos tipo *ketchup*⁵¹⁻⁵⁴.

Apesar dos diversos mecanismos de atuação demonstrados, a fundamental atribuição protetora conferida ao licopeno está associada ao seu destacado poder de reação com o oxigênio singlet⁴¹. Portanto, a investigação do mecanismo de ação do licopeno e dos demais carotenóides na proteção contra o desenvolvimento do câncer, requer uma breve abordagem sobre espécies reativas de oxigênio (ERO).

ERO e carotenóides

ERO é um termo coletivo utilizado para designar moléculas altamente reativas resultantes do metabolismo do oxigênio, incluindo (1) radicais livres, como o ânion superóxido (O_2^-), os radicais hidroxila (OH), peroxila (RO_2) e hidroperoxila (HRO_2^-), assim como (2) espécies que não possuem radicais livres, mas que são agentes oxidantes e podem gerar radicais, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o oxigênio singlet ($^1\text{O}_2$)⁵⁵⁻⁵⁸.

A reação em cadeia promovida por essas EROs acontece em três momentos: "iniciação", que é caracterizada pela formação da ERO (isto é, fotossensitização, derivações metabólicas do oxigênio), "propagação", que ocorre quando a ERO reage com um substrato, e "cessação", que é a interrupção da reação em cadeia⁵⁹.

As estruturas celulares do organismo humano são imprescindíveis ao ajustado funcionamento bioquímico celular e ao desenvolvimento de um ambiente celular e genético protegido, ao mesmo tempo, são repletas de potenciais substratos, vulneráveis às EROs. As proteínas, fosfolípidos, glicoproteínas, glicolípideos membranares

são alguns dos potenciais alvos das EROs. Uma lesão da membrana, por sua vez, expõe mais estruturas intracelulares, deixando vulnerável, inclusive, o DNA, o que pode gerar mutações genéticas que desfavorecem a regulação do ciclo celular⁶⁰.

Dessa forma, a oportunidade de combate às EROs mais factível e efetiva e, conseqüentemente, a proteção contra lesões oxidativas celulares e genéticas que contribuem para o desenvolvimento do câncer, está na intervenção da reação-cessação, visto que as EROs são metabólitos fisiológicos do organismo humano inevitáveis.

Os carotenóides, guardando os devidos potenciais antioxidantes, impedem a propagação da reação, por conseguinte, promovem a cessação, servindo como substrato para as EROs ou produtos desencadeantes, provenientes de uma reação de uma ERO com um substrato, para que não sejam formados novos produtos desencadeantes que dariam continuidade à reação em cadeia.

biodisponibilidades diferentes. Essa biodisponibilidade é afetada: (1) pelas características do próprio alimento e da sua matriz; (2) pelo binômio tempo: temperatura; (3) pelo tipo de calor empregado no processamento do alimento; e (4) pela veiculação de potencializadores absorptivos dos carotenóides (Quadro 1).

Outros fatores menos diretamente associados ao preparo do alimento, também afetam a biodisponibilidade dos carotenóides, como (5) o tipo de carotenóide (os carotenos são relativamente menos biodisponíveis que as xantofilas); (6) a interação com outros carotenóides, interações que podem ocorrer durante os processos de absorção, metabolismo e/ou transporte dos carotenóides, por meio de inibições e estímulos enzimáticos, ou competições absorptivas; (7) o avanço da idade, especialmente quando associado à gastrite atrófica; (8) a presença de infecção parasitária, embora esse efeito ainda não tenha sido claramente demonstrado; e (9) o estado nutricional, também ainda não muito elucidado³⁸.

Os alimentos e seu preparo

Os carotenóides são amplamente encontrados em diversas frutas, legumes e verduras, com

CONCLUSÃO

A vinculação de informações ditas inovadoras deve ser conduzida com muito cuidado, visto

Quadro 1. Determinantes da biodisponibilidade dos carotenóides na alimentação.

Determinantes	Desfechos
(1) Os alimentos e suas matrizes	As frutas apresentam carotenóides mais biodisponíveis que as verduras, e os legumes se mantêm intermediários ⁶¹ . Matrizes de alimento submetidas a triturações e homogeneizações mecânicas fornecem carotenóides mais biodisponíveis ³⁸ .
(2) Binômio tempo: temperatura	A biodisponibilidade de alimentos que foram submetidos a uma temperatura de até 100°C por até uma hora é superior à dos alimentos crus, em alguns casos. Como contraponto, a ultrapassagem desses extremos em tempo ou temperatura pode resultar em uma resposta inversa, reduzindo a biodisponibilidade dos carotenóides presentes no alimento; a configuração molecular do carotenóide é modificada pelo excesso de temperatura, gerando isômeros menos biodisponíveis ^{38,43,62-64} .
(3) Tipo de calor	A maior biodisponibilidade de carotenóides dos alimentos é alcançada quando o calor úmido (i.e. cozimento em água, vapor) é empregado. O calor seco (i.e. forno convencional, frituras) não promove esse efeito ^{62,63} .
(4) Potencializadores absorptivos	Os ácidos graxos presentes nos óleos vegetais potencializam a biodisponibilidade dos carotenóides dos alimentos ^{38,64} .

que o crédito dado pela população a uma determinada informação, veículo ou fonte dessa informação, pode gerar mudanças de comportamento que, mais tarde, podem ser contestadas por uma investigação adequada. Além disso, uma orientação coletiva demanda responsabilidades extremas e pode acarretar outros problemas não considerados ou omitidos, às vezes até pela impossibilidade de investigação por falta de recursos. A potencialização da biodisponibilidade dos carotenóides pela adição dos ácidos graxos aos alimentos é um exemplo, que, entre outras coisas, poderia causar um desequilíbrio na proporção de fonte energética e, possivelmente, um risco aumentado de câncer, revertendo o efeito para o qual foi indicado.

A principal inovação no campo da prevenção do câncer por meio da alimentação não está em um mágico alimento específico, ou em um carotenóide especial, em uma única fórmula ou suplemento; está na diversidade, na variedade, na descoberta e na comprovação dos mecanismos bioquímicos de atuação de compostos, como os carotenóides.

O Brasil possui um potencial agrícola sub-aproveitado e uma diversidade de cultivares e de espécies de frutas, legumes e verduras pouco ou inadequadamente investigados, e que, potencialmente, nos evidenciaria um aumento do leque de possibilidades de proteção contra o câncer, por meio das tradicionais culturas alimentares brasileiras.

Os carotenóides têm demonstrado forte associação e, em alguns casos, eficácia na proteção orgânica contra a carcinogênese. Contudo, essas associações estão vinculadas aos alimentos como veículo de ingestão, essencialmente, frutas, legumes e verduras.

A partir da evidência científica, baseada em estudos epidemiológicos e em ensaios experimentais recentes, e da elucidação dos mecanismos de atuação de fitoquímicos relacionados à maior proteção contra o câncer, conclui-se que a

alimentação rica em fontes hortifrutíferas de carotenóides representa uma possibilidade de proteção contra o desenvolvimento do câncer, e que a ingestão suplementar não reproduz essa proteção.

Contudo, vale ressaltar que a comprovação científica, apesar de servir como meio de persuasão para adoção de uma alimentação rica em frutas, legumes e verduras, não é suficiente. A disseminação e a construção social de um senso relacionado à proteção contra o câncer por meio do aumento do consumo de frutas, legumes e verduras são imprescindíveis. Para que essa difusão social ocorra, gerando parcerias e sustentabilidade às ações, é necessária uma integração de esforços político-institucionais e organizacionais intersetoriais, que abarquem setores da ciência e tecnologia; da produção e oferta; e do acesso e fomento do consumo.

A G R A D E C I M E N T O S

A S.G. COUTO, G.A.S. MENDONÇA, M.V.F. OLIVEIRA e T.M. CAVALCANTE, pelo apoio institucional e pela riqueza de suas considerações.

REF E R Ê N C I A S

1. Poulain J-P, Proença RPC. Reflexões metodológicas para o estudo das práticas alimentares. *Rev Nutr.* 2003; 16(4):365-86.
2. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44(4):275-95.
3. Nishino H, Murakoshi M, Li T, Takemura M, Kuchide M, Kanazawa M, et al. Carotenoids in cancer chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev.* 2002; 21(3-4):257-64.
4. Nishino H, Murakoshi M, Mou XY, Wada S, Masuda M, Ohsaka Y, et al. Cancer prevention by phytochemicals. *Oncology.* 2005; 69(Suppl 1): 38-40.
5. Kucuk O. Cancer chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev.* 2002; 21(3-4):189-97.
6. Dorai T, Aggarwal BB. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2004; 215(2):129-40.

7. Haegele AD, Gillette C, O'Neill C, Wolfe P, Heimendinger J, Sedlacek S, et al. Plasma xanthophyll carotenoids correlate inversely with indices of oxidative DNA damage and lipid peroxidation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9(4):421-5.
8. Khachik F, Beecher GR, Goli MB. Separation, identification, and quantification of carotenoids in fruits, vegetables and human plasma by high performance liquid chromatography. *Pure Appl Chem.* 1991; 63(1):71-80.
9. Parker RS, Swanson JE, You CS, Edwards AJ, Huang T. Bioavailability of carotenoids in human subjects. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58(1):155-62.
10. Miller ER 3^o, Erlinger TP, Sacks FM, Svetkey LP, Charleston J, Lin PH, et al. A dietary pattern that lowers oxidative stress increases antibodies to oxidized LDL: results from a randomized controlled feeding study. *Atherosclerosis.* 2005; 183(1): 175-82.
11. Thompson HJ, Heimendinger J, Gillette C, Sedlacek SM, Haegele A, O'Neill C, et al. *In vivo* investigation of changes in biomarkers of oxidative stress induced by plant food rich diets. *J Agric Food Chem.* 2005; 53(15):6126-32.
12. Pool-Zobel BL, Bub A, Muller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis.* 1997; 18(9):1847-50.
13. Porrini M, Riso P. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J Nutr.* 2000; 130(2): 189-92.
14. Kotsopoulos J, Narod SA. Towards a dietary prevention of hereditary breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2005; 16(2):125-38.
15. Torbergson AC, Collins AR. Recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage: the apparent enhancement of DNA repair by carotenoids is probably simply an antioxidant effect. *Eur J Nutr.* 2000; 39(2):80-5.
16. Willis MS, Wians FH Jr. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta.* 2003; 330(1-2): 57-83.
17. Cook NR, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 2000; 11(7):617-26.
18. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1990; 323(12): 789-95.
19. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994; 330(15):1029-35.
20. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996; 334(18):1150-5.
21. Palozza P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev.* 1998; 56(9):257-65.
22. Krinsky NI. Carotenoids as antioxidants. *Nutrition.* 2001; 17(10):815-7.
23. Zhang P, Omaye ST. Beta-carotene and protein oxidation: effects of ascorbic acid and alpha-tocopherol. *Toxicology.* 2000; 146(1):37-47.
24. Lowe GM, Booth LA, Young AJ, Bilton RF. Lycopene and beta-carotene protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity at higher doses. *Free Radic Res.* 1999; 30(2):141-51.
25. Woods JA, Bilton RF, Young AJ. Beta-carotene enhances hydrogen peroxide-induced DNA damage in human hepatocellular HepG2 cells. *FEBS Lett.* 1999; 449(2-3):255-8.
26. Paolini M, Cantelli-Forti G, Perocco P, Pedulli GF, Abdel-Rahman SZ, Legator MS. Co-carcinogenic effect of beta-carotene. *Nature.* 1999; 398(6730): 760-1.
27. Goodman GE, Schaffer S, Omenn GS, Chen C, King I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: results and lessons learned from beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12(6):518-26.
28. Bestwick CS, Milne L. Effects of beta-carotene on antioxidant enzyme activity, intracellular reactive oxygen and membrane integrity within post confluent Caco-2 intestinal cells. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1474(1):47-55.
29. Weitberg AB, Corvese D. Effect of vitamin E and beta-carotene on DNA strand breakage induced by tobacco-specific nitrosamines and stimulated human phagocytes. *J Exp Clin Cancer Res.* 1997; 16(1):11-4.
30. Mayne ST, Cartmel B, Silva F, Kim CS, Fallon BG, Briskin K, et al. Effect of supplemental beta-carotene on plasma concentrations of carotenoids, retinol,

- and alpha-tocopherol in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(3):642-7.
31. Forman MR, Hursting SD, Umar A, Barrett JC. Nutrition and cancer prevention: a multidisciplinary perspective on human trials. *Ann Rev Nutr.* 2004; 24:223-54.
 32. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization (WHO). IARC TP53 Mutation Database. Lyon: IARC/WHO [cited 2005 Dec 3]. Available from: <http://www-p53.iarc.fr/Polymorphism.html>
 33. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J* 2004 [cited 2005 Dec 5]; 3(19). Available from: <http://www.nutritionj.com/content/3/1/19>
 34. Nishino H, Tokuda H, Murakoshi M, Satomi Y, Masuda M, Onozuka M, et al. Cancer prevention by natural carotenoids. *Biofactors.* 2000; 13(1-4): 89-94.
 35. Murakoshi M, Takayasu J, Kimura O, Kohmura E, Nishino H, Iwashima A, et al. Inhibitory effects of alpha-carotene on proliferation of the human neuroblastoma cell line GOTO. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(21):1649-52.
 36. Goldberg MS, Doucette JT, Lim HW, Spencer J, Carucci JA, Rigel DS. Risk factors for presumptive melanoma in skin cancer screening: American Academy of Dermatology National Melanoma/Skin Cancer Screening Program experience 2001-2005. *J Am Acad Dermatol.* 2007. Epub 2007 May 8. doi:10.1016/j.jaad.2007.02.010
 37. Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(6):933-46.
 38. Yeum KJ, Russell RM. Carotenoid bioavailability and bioconversion. *Ann Rev Nutr.* 2002; 22: 483-504.
 39. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr.* 2004; 134(Suppl 12):3479S-85S.
 40. Heber D, Lu QY. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med.* 2002; 227(10):920-3.
 41. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ.* 2000; 163(6):739-44.
 42. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(4):317-31.
 43. Rao AV, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr Res.* 1999; 19(2):305-23.
 44. Kristal AR, Cohen JH. Invited commentary: Tomatoes, lycopene, and prostate cancer. How strong is the evidence? *Am J Epidemiol.* 2000; 151(2):124-7.
 45. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, et al. Intake of carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(4):990-7.
 46. Casso D, White E, Patterson RE, Agurs-Collins T, Kooperberg C, Haines PS. Correlates of serum lycopene in older women. *Nutr Cancer.* 2000; 36(2):163-9.
 47. Freeman VL, Meydani M, Yong S, Pyle J, Wan Y, Arvizu-Durazo R, et al. Prostatic levels of tocopherols, carotenoids and retinol in relation to plasma levels and self-reported usual dietary intake. *Am J Epidemiol.* 2000; 151(2):109-18.
 48. Porrini M, Riso P, Brusamolino A, Berti C, Guarnieri S, Visioli F. Daily intake of a formulated tomato drink affects carotenoid plasma and lymphocyte concentrations and improves cellular antioxidant protection. *Br J Nutr.* 2005; 93(1):93-9.
 49. Livny O, Kaplan I, Reifen R, Polak-Charcon S, Madar Z, Schwartz B. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *J Nutr.* 2002; 132(12): 3754-9.
 50. Muller K, Carpenter KL, Challis IR, Skepper JN, Arends MJ. Carotenoids induce apoptosis in the T-lymphoblast cell line Jurkat E6.1. *Free Radic Res.* 2002; 36(7):791-802.
 51. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci.* 2005; 96(1):1-6.
 52. Gilbert PA, Heiser G. Salt and health: the CASH and BPA perspective. *Nutr Bull.* 2005; 30(1):62-9.
 53. Pedersen OB, Ibsen H, Overvad OK, Ovesen L, Skøtt P. [Salt - an analysis of the connection between intake and health]. *Ugeskr Læger.* 1996; 158(45): 6415-20. Danish.
 54. Ketchup/Cancer link. *Tufts Health. Nutr Lett.* 1999; 16(12):1.
 55. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23(5):599-622.
 56. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol.* 1995; 49(10):1341-8.
 57. Halliwell B. Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: measurement, mechanism and the effects of nutrition. *Mutat Res.* 1999; 443(1-2):37-52.

58. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J.* 1996; 313(Pt 1):17-29.
59. Grossweiner LI. Singlet oxygen: generation and properties. *Internet Photochemistry & Photobiology. Educational Articles.* [cited 2007 May 6]. Available from: <http://www.photobiology.com/educational/len2/singox.html>
60. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J.* 2007; 401(1):1-11.
61. Boileau TWM, Moore AC, Erdman JW Jr. Carotenoids and vitamin A. In: Papas AM. *Antioxidant status, diet, nutrition and health.* Boca Raton: CRC Press; 1999. p.133-58.
62. Lessin WJ, Catigani GL, Schwartz SJ. Quantification of cis-trans isomers of provitamin A carotenoids in fresh and processed fruits and vegetables. *J Agric Food Chem.* 1997; 45(10):3728-32.
63. Chandler LA, Schwartz SJ. HPLC separation of cis-trans carotene isomers in fresh and processed fruits and vegetables. *J Food Sci.* 1987; 52(3):669-72.
64. van Het Hof KH, West CE, Weststrate JA, Hautvast JG. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr.* 2000; 130(3):503-6.

Recebido em: 31/1/2006
Versão final reapresentada em: 24/5/2007
Aprovado em: 10/8/2007