



UFOP

Universidade Federal

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE NUTRIÇÃO - ENUT



PAULA MARQUES CONDÉ REZENDE

**SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS PRESENTES NOS ALIMENTOS
IMPORTANTES PARA PORTADORES DE CÂNCER**

**OURO PRETO
2021**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE NUTRIÇÃO - ENUT

PAULA MARQUES CONDÉ REZENDE

SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS PRESENTES NOS ALIMENTOS
IMPORTANTES PARA PORTADORES DE CÂNCER

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Nutrição, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Sônia Maria de Figueiredo.

OURO PRETO

2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

R467r Rezende, Paula Marques Conde.

Revisão envolvendo substâncias bioativas presentes nos alimentos importantes para portadores de câncer. [manuscrito] / Paula Marques Conde Rezende. - 2021.

49 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Sônia Maria Figueiredo.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Nutrição. Graduação em Nutrição .

1. Câncer. 2. Câncer - Quimioterapia. 3. Câncer - Prevenção. I. Figueiredo, Sônia Maria. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 612.395.6:616-006.6

Bibliotecário(a) Responsável: Sônia Marcelino - CRB6/2247



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE NUTRICAÇÃO
DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS



FOLHA DE APROVAÇÃO

Paula Marques Condé Rezende

Substâncias bioativas presentes nos alimentos importantes para portadores de câncer

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista

Aprovada em 17 de dezembro de 2021

Membros da banca

Professora Doutora Sônia Maria de Figueiredo - Orientadora - DEALI/Escola de Nutrição/Universidade Federal de Ouro Preto

Mestranda Gabriela Fonseca Lopes - PPGSN/ Escola de Nutrição/Universidade Federal de Ouro Preto

Professor Doutor Sidney Augusto Vieira-Filho - EF/Escola de Farmácia/Universidade Federal de Ouro Preto

Professora Doutora Sônia Maria de Figueiredo, orientadorAdo trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 30/01/2022



Documento assinado eletronicamente por **Sonia Maria de Figueiredo, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 08/11/2022, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0423720** e o código CRC **379CEFA1**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.015165/2022-97

SEI nº 0423720

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35402-163
Telefone: 3135591838 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus pela minha vida e pela realização desse sonho; Aos meus pais Madalena e Helvécio, por toda dedicação em minha educação, pelo amor incondicional. Vocês são responsáveis por tudo que conquistei e virei a conquistar;

Pelas minhas primas Isabella, Brunna, Thais, Thainara e Beatriz pela nossa amizade e companheirismo desde criança.

Às minhas amigas Paula, Luana, Ana Luiza e Jane, por compreenderem minha ausência;

Às amigas da República Querubim, pelo acolhimento e pela amizade. Com certeza, vocês foram muito marcantes em minha trajetória em Ouro Preto; Ao meu namorado Fernando por todo apoio, amor, carinho e cumplicidade, também pelo incentivo a seguir meus sonhos;

Aos colegas da turma de nutrição 17.1 e 17.2 Amanda Laura, Camila Oliveira, Ângelo, Felipe, Jéssica Cristina, Luana Oliveira, Gabriela Martins; Aos amigos dos períodos 17.1 e 18.1 pelos momentos felizes em Ouro Preto;

À minha orientadora Sônia Maria de Figueiredo por toda paciência e ensinamentos que vão muito além do conhecimento acadêmico; À “*minha querida*” Júlia Marcelina. Seu apoio foi de grande importância para a conclusão deste curso da melhor forma;

À Universidade Federal de Ouro Preto, pela minha formação e pela oportunidade de crescimento e desenvolvimento pessoal;

À Escola de Nutrição, todos os funcionários e professores pela dedicação no ensino e na melhor formação possível;

Por fim, agradeço a todas as pessoas que participaram dessa fase tão importante da minha vida.

EPÍGRAFE

*“Tudo no mundo
começou com um sim. Uma molécula
disse sim a outra molécula e nasceu a
vida.” – Clarice Lispector (A Hora da
Estrela)*

RESUMO

Câncer é um termo genérico utilizado para caracterizar o desenvolvimento de tumores a partir do crescimento desordenados de células. Dentre as neoplasias mais comuns no mundo destacam-se o câncer de mama, colorretal, hepático, de estômago e de próstata e pulmão. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, no Brasil, para o sexo masculino, a neoplasia mais recorrente é o câncer de próstata, com 65.840 novos casos em 2020. Já para as mulheres, o mais recorrente é o câncer de mama, com 66.280 novos casos em 2020. Diante do crescente número de novos diagnósticos de câncer, torna-se importante avaliar mecanismos que podem melhorar o prognóstico da doença para promover melhor qualidade de vida para o paciente. A quimioprevenção pode ser caracterizada pelo uso de substâncias naturais, sintéticas ou de agentes bioquímicos, com intuito de reverter, suprimir ou prevenir a carcinogênese. Nesse sentido, os vegetais crucíferos da família *Brassicaceae* são ricos em fitoquímicos (glicosinolatos) que exercem essa função. Esse grupo de plantas pode ser representado pela mostarda, brócolis, repolho, couve, nabo, rabanete, couve-de-bruxelas, couve-flor e semente de óleo de canola. O sulforafano (SFN) é um dos isotiocianatos mais conhecidos decorrente da hidrólise dos glicosinolatos. Evidências a seu respeito surgem significativas atividades: antitumoral, antiproliferativa, antioxidante, anti-inflamatória e anticâncer. Os resultados indicaram que o SFN é capaz de ativar resposta antioxidante a partir da quebra da interação entre Nrf2 e Keap1, apoptose por ativação de caspases que levam à cascata de apoptose, modulação na expressão de genes no DNA, indução de enzimas das fases I e II de detoxificação hepática de xenobióticos e interrupção do ciclo célula nas fases G/M e S, levando à morte celular, além de outros mecanismos. Os achados indicam que o SFN atua fortemente no controle da proliferação de células cancerosas, o que evidencia seu grande poder de quimioprevenção.

Palavras-chave: Câncer. Quimioprevenção. Crucíferos. Glicosinolato. Isotiocianato. Sulforafano.

ABSTRACT

Cancer is a generic term used to characterize the development of tumors from disordered cell growth. Among the most common cancers in the world, breast cancer, colorectal cancer, liver cancer, stomach cancer and prostate and lung cancer stand out. According to the National Cancer Institute, in Brazil, for males, the most recurrent neoplasm is prostate cancer, with 65,840 new cases in 2020. For women, the most recurrent one is breast cancer, with 66,280 new cases in 2020. Due to the increased number of new cancer diagnoses, it is important to evaluate mechanisms that can improve the disease prognosis to promote a better quality of life for the patient. Chemoprevention can be characterized using natural, synthetic substances or biochemical agents to reverse, suppress or prevent carcinogenesis. In this case, the cruciferous vegetables of the Brassicaceae family are rich in phytochemicals (glycosinolates) that perform this function. This group of plants can be represented by mustard, broccoli, cabbage, kale, turnip greens, radishes, Brussels sprouts, cauliflower, and canola oil seed. Sulforaphane is the best-known type of isothiocyanate obtain by the hydrolysis of glycosinolates. The evidence about it indicates antitumor, antiproliferative, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities. The results indicated that the SFN can activate the antioxidant response by breaking the interaction between Nrf2 and Keap1, apoptosis by activating caspases that lead to the apoptosis cascade, modulation in the expression of genes without DNA, induction of phase I and II enzymes of hepatic detoxification of xenobiotics and interruption of the cycle in the G / M and S phases, leading to cell death, and other components. The findings above indicate that the SFN acts strongly and does not control the proliferation of cancer cells, which demonstrates its great chemoprevention power.

Keywords: Cancer. Chemoprevention. Crucifers. Glycosinolate. Isothiocyanate. Sulforaphane.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagnósticos de câncer: regiões brasileiras no ano de 2021.	16
Figura 2 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região norte brasileira em 2021.	17
Figura 3 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região nordeste brasileira em 2021.	17
Figura 4 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região sudeste brasileira em 2021.	18
Figura 5 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região sul brasileira em 2021.	18
Figura 6 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região sul brasileira em 2021.	19
Figura 7 – Esquematização da fórmula química do glicosinolato.	22
Figura 8 – Mecanismo de obtenção do isotiocianato a partir do glicosinolato.	23
Figura 9 - Representação estrutural do isotiocianato.	24
Figura 10 - Representação estrutural de isotiocianatos ativos com funções quimiopreventivas naturais.	25
Figura 11 - Representação da fórmula química do sulforafano.	25
Figura 12 - Esquematização da obtenção do sulforafano a partir da glucorafanina.	26
Figura 13 – Representação simplificada do mecanismo de detoxificação e biotransformação hepática.	27
Figura 14 - Esquematização dos mecanismos de ação quimiopreventiva do sulforafano.	30
Figura 15 - Mecanismos de atividade do SFN no câncer de mama.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão de estudos.	32
Tabela 2 - Artigos incluídos na revisão e seus resultados.	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA	Instituto Nacional do Câncer
IMC	Índice de Massa Corporal
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer
GGMs	Gráficos Gaussianos
ASG	Avaliação Subjetiva Global
PCR	Proteína C reativa
GLS	Glicosinolato
ITC	Isotiocianato
SFN	Sulforafano
GRR	Glucorafanina
NF-kB	Fator nuclear kappa B
IKK	Complexo quinase
Nrf2	Fator nuclear E2
Keap1	Kelch-like ECH-associada a proteína 1
HO-1	Heme-oxigenase-1
TNF-	Fator de necrose tumoral alpha
IL-1	Interleucina 1
LPS	Lipopolissacarídeos
UV	Ultravioleta
GST	Glutathiona S-transferase
UGT	UDP-glucuronosil transferase
NQOR	Quinona oxirredutase
ARE	Elemento de resposta antioxidante

CDK Ciclina quinase-dependente

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Caracterização dos pacientes portadores de câncer no Brasil	15
2.2 Estado nutricional de pacientes oncológicos em quimioterapia e radioterapia	19
• Padrões Alimentares	19
• Estado Nutricional	20
2.3 Vegetais da Família <i>Brassicaceae</i>	21
2.3.1 Glicosinolatos	22
2.3.2 Isotiocianato (ITC)	23
2.3.3 Sulforafano	25
2.3.4 Detoxificação hepática	26
2.3.5 Efeitos quimiopreventivo	27
3. OBJETIVO GERAL.....	31
4. METODOLOGIA	31
4.1 Delineamento do estudo	31
4.1.1 Caracterização da população portadora de câncer no Brasil	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS.....	40

1. INTRODUÇÃO

Câncer é um termo genérico utilizado para caracterizar o desenvolvimento de tumores a partir do crescimento desordenados de células (INCA, 2021). O processo de carcinogênese decorre de alterações genéticas no DNA das células. Essas modificações causam mutações no ciclo celular fazendo com que as células se proliferarem carregando o gene mutado que levará ao desenvolvimento de tumores (PETERS; GONZALEZ, 2018).

O processo de carcinogênese é descrito pelas seguintes etapas: iniciação, promoção e progressão. Na fase de iniciação ocorre a contaminação das células com o agente carcinógeno. Dessa forma, alguns genes são modificados. Contudo, ainda não é possível detectar nenhuma alteração clínica no portador. A fase de promoção parte da célula contém os genes modificados chamada de “iniciada”. Nessa fase, caso a célula permaneça em contato com o fator carcinógeno, ela torna-se maligna, todavia, é uma fase reversível. Se não houver continuidade na exposição, o processo de carcinogênese não progride. Na fase de progressão, a célula maligna se multiplica desordenadamente, e se caracteriza por ser uma fase irreversível (INCA, 2021).

Dentre as neoplasias mais comuns no mundo destacam-se o câncer de mama (DE CICCIO et al., 2019) o câncer colorretal, câncer hepático, câncer de estômago (ALAM et al., 2021), câncer de próstata e pulmão (SIEGEL et al., 2021). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2021), no Brasil, para o sexo masculino, a neoplasia mais recorrente é o câncer de próstata, com 65.840 novos casos em 2020. Já para as mulheres, o mais recorrente é o câncer de mama, com 66.280 novos casos em 2020. Contudo, a mortalidade está mais ligada às neoplasias de traqueia, brônquios e pulmões em homens, com 16.733 óbitos em 2020, e o câncer de mama para mulheres, com 18.068 óbitos no ano de 2020 (INCA, 2021; SIEGEL et al., 2021). Para o estado de Minas Gerais, nota-se que 63.556 exames de mamografia foram realizados de acordo com os dados mais recentes coletados pelo DataSUS em 2013. No município de Ouro Preto, foram realizados 116 exames. Entretanto, 2.831 pacientes foram diagnosticadas com câncer de mama e 2.101 pacientes foram diagnosticados com câncer de próstata em Minas Gerais, segundo o Sistema de Informações de Câncer (SISCAN, 2021).

A respeito do tratamento quimioterápico e radioterápico, consiste na

administração oral ou intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal (injeção intratecal, ou via subaracnóidea, é uma via de administração caracterizada pela injeção de substâncias no canal raquideano, diretamente no espaço subaracnoide, evitando assim, a barreira hematoencefálica atuando assim no sistema nervoso) ou tópica de medicamentos que vão atacar a célula cancerosa (INCA, 2021). Ao analisar informações do DataSUS (2021), nota-se que 46.014 no último ano, pacientes diagnosticados com neoplasias procuraram o tratamento no mesmo dia do diagnóstico no ano. Além disso, destaca-se a importância do rastreamento e diagnóstico precoce para melhora do prognóstico da doença. A radioterapia consiste na utilização de raio-x que são capazes de impedir a proliferação das células cancerosas (INCA, 2021).

Ao falar sobre o que leva à ocorrência de câncer, é importante salientar que não há apenas uma causa (INCA, 2021). Há evidências que o diabetes tipo 2 pode promover a iniciação carcinogênica de células. Além disso, a incidência de câncer em pacientes diabéticos com índice de massa corporal (IMC) elevado têm crescido nos últimos anos. A obesidade também se apresenta como um influente fator de risco no desenvolvimento de tumores (LAGUNA et al., 2021). Alguns fatores ambientais podem se encontrar na água, no ar e na terra. Já os fatores de consumo destacam-se o consumo de cigarros, alimentos ultra processados e ingestão de certos tipos de medicamentos sem orientação médica (TRESTINI et al., 2021). Os fatores sociais também exercem influência nesse processo. Contudo, com o passar dos anos, as células humanas podem se tornar mais vulneráveis à essas exposições. Dessa forma, o envelhecimento também pode ser considerado um fator de risco (INCA, 2021).

Já em relação às implicações do câncer, observa-se que o peso corporal interfere diretamente nos efeitos colaterais da quimioterapia, podendo reduzir o prazer e a vontade de se alimentar (TRESTINI et al., 2021). Mas além disso, os alimentos possuem propriedades que contribuem para prevenção e para manutenção do peso durante o tratamento e, ainda, possuir atividades anti-inflamatória, antioxidante e anticâncer que servem como auxiliares na quimioterapia e radioterapia (INGLIS et al., 2019). Além do peso corporal e a alimentação adequada e balanceada apresentam-se como variável importante na prevenção e melhora do prognóstico do câncer (QIU et al., 2020). A melhora da dieta pode induzir o aumento da massa muscular e controlar o peso corporal (HUONG et al., 2021). Contudo, há poucos estudos que tragam, mais

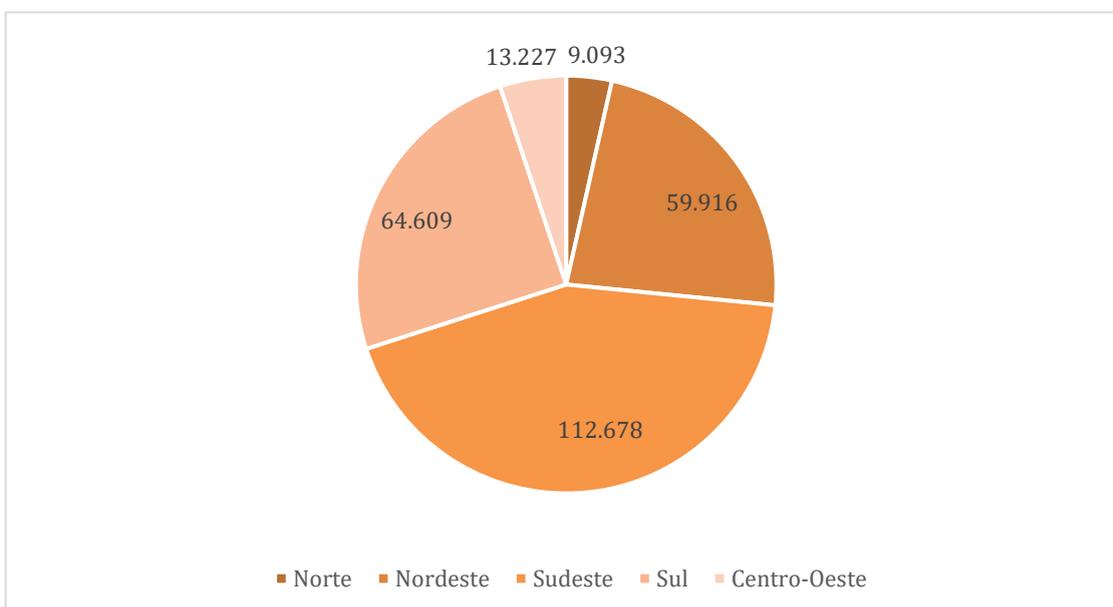
especificamente, os alimentos, as quantidades fornecidas e detalhamento dos mecanismos envolvidos na resposta quimiopreventiva. Dessa forma, justifica-se esse estudo, a necessidade de abordar detalhes sobre substâncias bioativas e dietas específicas para prevenção ou para aqueles já portadores de câncer. Haja vista que faltam estudos que apontam a redução dos efeitos colaterais e a relação com a dietoterapia. Então esta revisão visa avaliar estudos com os quais a dieta possa estar atuando na quimioprevenção, na prevenção ou na melhora da qualidade de vida dos portadores de câncer.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Caracterização dos pacientes portadores de câncer no Brasil

Dados do ano de 2020 mostram que 309.750 homens foram acometidos por neoplasias, sendo 29,2% delas neoplasias relacionadas à próstata. O número de mulheres diagnosticadas com câncer no ano de 2020 foi de 316.280, sendo 29,7% das neoplasias relacionadas à mama (INCA, 2021). Atualmente, no Brasil, há 259.523 pacientes diagnosticados com câncer no ano de 2021, segundo o DataSUS (BRASIL, 2021). Foram realizados 13.227 casos na região Centro-Oeste, 9.093 na região Norte, 64.069 na região Sul, 59.916 na região Nordeste e 112.678 na região Sudeste (Figura 1).

Figura 1 – Número de diagnósticos de câncer nas regiões brasileiras no ano de 2021.



Fonte: Elaborado pela própria autora com dados fornecidos pelo DataSUS, 2021.

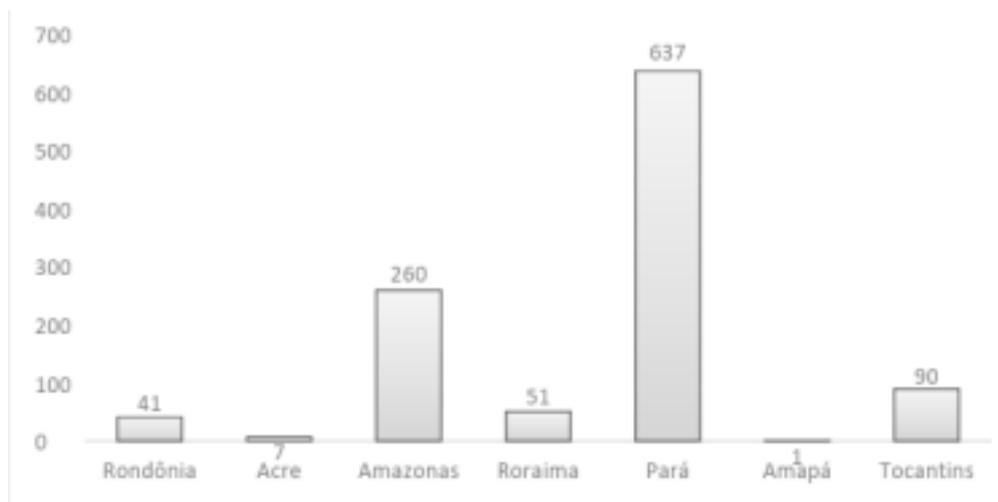
Diante do exposto, observa-se que a região Sudeste é a que possui maior incidência de diagnósticos de câncer no Brasil no ano de 2021. Contudo, é importante considerar que é a região mais populosa do país. Em contrapartida, a região norte conta com o menor número de novos casos. Esse fato pode ocorrer devido às diferentes densidades demográficas existentes em cada região (MEIRA et al., 2019).

Por outro lado, o número de pessoas que buscaram por tratamento oncológico (quimioterapia e radioterapia) no dia do diagnóstico da neoplasia foi de 46.014 pacientes variou nas diferentes regiões do Brasil (Figuras 2 a 5). Pode-se observar que os estados do Pará, Amazonas, Bahia, Ceará, Rio Grande do Norte, Maranhão, Paraná, Rio Grande do Sul, São Paulo, Minas Gerais e Goiás são os que apresentam maiores taxas de busca por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico. Esses resultados podem estar relacionados com disparidades em relação ao acesso aos serviços de atenção oncológica que ocorre em nosso país. Além disso, há uma grande polarização dentre as regiões brasileiras, evidenciando diferentes velocidades na dinâmica demográfica de cada estado (MEIRA et al., 2019).

Observa-se que as regiões sudeste e sul foram aquelas onde houve maior

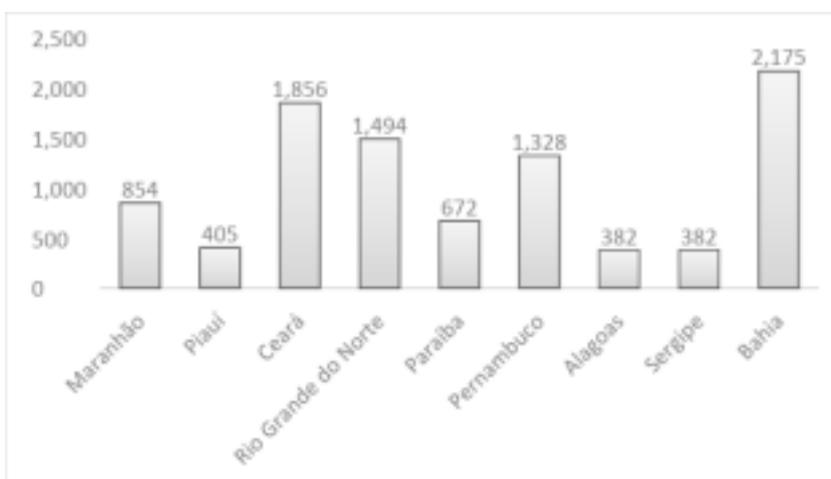
busca por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico, com 19.558 e 12.887, respectivamente. Todavia, nas regiões norte e nordeste ocorreu o contrário, um menor número de pessoas que procuraram tratamento logo no dia do diagnóstico (Figuras 2 a 5).

Figura 2 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região norte brasileira em 2021.



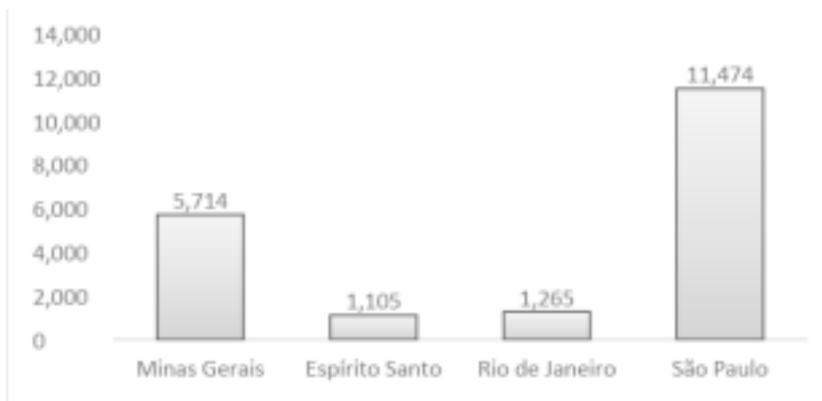
Fonte: Elaborado pela própria autora com dados fornecidos pelo DataSUS, 2021.

Figura 3 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região nordeste brasileira em 2021.



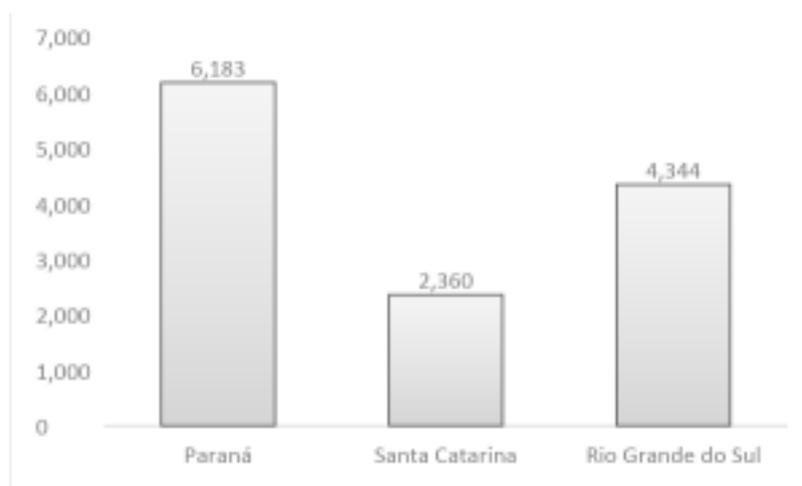
Fonte: Elaborado pela própria autora com dados fornecidos pelo DataSUS, 2021.

Figura 4 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região sudeste brasileira em 2021.



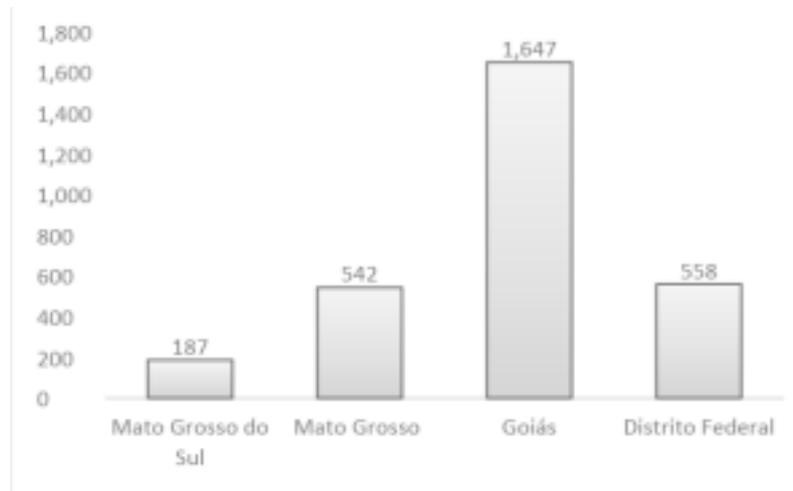
Fonte: Elaborado pela própria autora com dados fornecidos pelo DataSUS, 2021.

Figura 5 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região sul brasileira em 2021.



Fonte: Elaborado pela própria autora com dados fornecidos pelo DataSUS, 2021.

Figura 6 – Número de pacientes que buscaram por tratamento oncológico no mesmo dia do diagnóstico na região centro oeste brasileira em 2021.



Fonte: Elaborado pela própria autora com dados fornecidos pelo DataSUS, 2021.

2.2 Estado nutricional de pacientes oncológicos em quimioterapia e radioterapia

● Padrões Alimentares

As pessoas consomem diversos alimentos e nutrientes como parte de uma refeição que inclui uma combinação complexa de componentes dietéticos (KIM et al., 2021; GUNATHILAKE et al., 2020). Assim, avaliar a ingestão alimentar como um padrão, mas não como a soma de um único alimento ou nutriente em conjunto, tem impacto na compreensão da complexidade da dieta (HOFFMANN et al., 2004). A abordagem dos padrões alimentares tem sido aplicada em vários estudos de epidemiologia (JUNG et al., 2019; BASTOS et al., 2010; DENOVA-GUTIÉRREZ et al., 2014; CASTELLÓ et al., 2018). Tal abordagem nutricional é utilizada para observar a associação da dieta com a saúde e, principalmente em portadores de câncer (JUNG et al., 2019).

A aplicação de métodos exploratórios inovadores, como os modelos gráficos gaussianos (GGMs), é importante para derivar padrões alimentares que ajudam a identificar os padrões internos como uma rede gráfica (IQBAL et al., 2016). Grupos de alimentos significativamente correlacionados que provavelmente são variáveis possíveis usadas para examinar a relação entre dieta e risco de doença podem ser reconhecidos a partir das redes de padrões dietéticos derivados (IQBAL et al., 2016). Os GGMs são úteis como um método

exploratório de análise de dados para identificar a estrutura de independência condicional de um determinado conjunto de dados. Eles avaliam a correlação de pares entre duas variáveis após controlar as variáveis restantes, e a independência condicional é quantificada como de correlação parcial. A matriz de precisão, também conhecida como o inverso da matriz de covariância, pode ser usada para obter o coeficiente de correlação parcial de duas variáveis aleatórias com base nas outras variáveis (IQBAL et al., 2016). Aplica-se a abordagem GGM para derivar padrões dietéticos em um estudo caso-controle relativamente grande e ainda se observa associação com o risco de GC em uma população coreana; por exemplo. Descobriu-se que a rede padrão de vegetais e frutos do mar foi significativamente associada a um risco reduzido de câncer nas populações total e masculina na população coreana (GUNATHILAKE et al, 2020).

- *Estado Nutricional*

Em relação ao consumo dietético e o estado nutricional, pode-se observar que os pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia podem sofrer com depleção nutricional, que é caracterizada pela perda de massa muscular e perda de peso em geral. Dessa forma, nota-se uma grande prevalência de desnutrição (ALBERTI; ASCARI; SCHIRMER, 2020). A desnutrição e a perda progressiva de peso são fatores alarmantes e que merecem atenção durante o período de tratamento quimioterápico e radioterápico, uma vez que pode piorar o prognóstico da doença e reduzir a qualidade de vida (ZHANG et al., 2018; ALBERTI et al., 2020).

No estudo de Alberti et al (2020) foi evidenciado que os parâmetros bioquímicos estão correlacionados com o estado nutricional dos pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia. Foi utilizado a Avaliação Subjetiva Global (ASG), esse método consiste em um método de avaliação do estado nutricional de pacientes acamados (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2002). Esse estudo avaliou os parâmetros de albumina/proteína C reativa (PCR), IMC, transferrina, percentual de área muscular do braço e o percentual de circunferência da panturrilha. Os resultados evidenciaram que pacientes hospitalizados com câncer digestivo apresentaram redução significativa do peso corporal. Em pacientes que perderam pelo menos 5% do peso corporal, apresentaram níveis reduzidos de albumina, hemoglobina, área muscular do

braço e circunferência do braço. Todos esses efeitos refletiram sobre o IMC, que se mostrou reduzido também. O estudo ainda evidenciou que esses pacientes apresentaram maiores níveis de PCR, indicando elevada taxa de inflamação.

No estudo de Zhang et al. (2018) foi utilizado os mesmos parâmetros mencionados no parágrafo anterior e acrescentou que os pacientes podem sofrer com efeitos colaterais do tratamento, além de incluir estresse emocional, condições físicas e o câncer em si. Esses efeitos têm relação direta com a desnutrição desses pacientes. Dessa maneira, é de extrema importância que sejam traçadas estratégias em saúde para manter ou recuperar o estado nutricional do paciente oncológico, para que haja melhoria do prognóstico da doença e da qualidade de vida do indivíduo.

Então de acordo com os autores, o estado nutricional de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico e radioterápico deve ser analisado e avaliado sempre e, correlacionado com estresse causando pela doença, assim define-se a melhor abordagem nutricional.

2.3 Vegetais da Família *Brassicaceae*

A família *Brassicaceae* é comumente conhecida por ser a família das mostardas. Além disso, se caracteriza por arbustos e árvores típicas de climas tropicais. Essa família é composta por milhares de espécies que podem ser encontradas em vários lugares do mundo, com exceção da Antártica. Esse grupo pode ser representado pela mostarda, brócolis, repolho, couve, nabo, rabanete, couve-de-bruxelas, couve-flor e semente de óleo de canola (RAHMAN et al., 2018; NIKOLOV, 2019).

Seus metabólitos secundários, conhecidos como fitoquímicos, possuem bioatividades expressivas e que merecem destaque. Ainda, são ricas em carotenoides e compostos fenólicos que exercem funções benéficas no organismo humano (RAMIREZ et al., 2020).

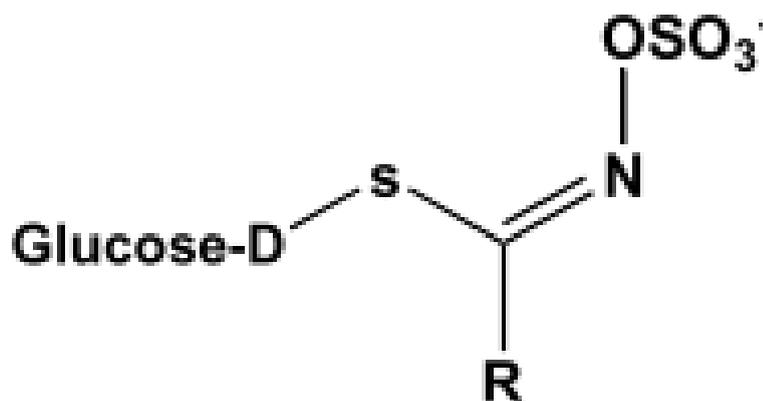
Vegetais crucíferos da família *Brassicaceae* estão sendo amplamente estudados pela sua composição rica em substâncias capazes de prevenir contra o câncer e outras doenças crônicas. Além disso, esses compostos podem apresentar atividade quimiopreventiva. Essa atividade se deve à presença dos glicosinolatos, que dão origem a isotiocianatos, como exemplo o sulforafanos presentes nos brócolis, couve de Bruxelas, repolho, couve-flor, dentre outros, são

algumas fontes dos glicosinolatos (DE FIGUEIREDO et al., 2015).

2.3.1 Glicosinolatos

A junção do grupo ciano e sulfato a uma cadeia carbônica dá origem aos glicosinolatos (GLS). Esses compostos são obtidos a partir de ações defensivas desse grupo de plantas (NIKOLOV, 2019). Os isotiocianatos (ITC) e sulforafano (SFN) são produtos da reação de hidrólise dos glicosinolatos. Os ITCs derivam de sinigrinas, que são substâncias que conferem o sabor típico da mostarda (YANG et al., 2020). Essa reação é decorrente da ação e cozimento, mastigação, corte e congelamento desses alimentos (FIGUEIREDO et al., 2015; CONZATTI, 2013). Nos brócolis o tipo de GLS mais **encontrado** é a Glucorafanina (GRR), e é a partir dela que ocorre a hidrólise para formação de ITC e o SFN, sob condições adequadas. Além do sulforafano, a hidrólise da glucorafanina é capaz de produzir, sob hidrólise ácida, compostos tóxicos conhecidos como nitrilas (PÉREZ et al., 2014; FERNANDES, 2008).

Figura 7 – Esquemática da fórmula química do glicosinolato.



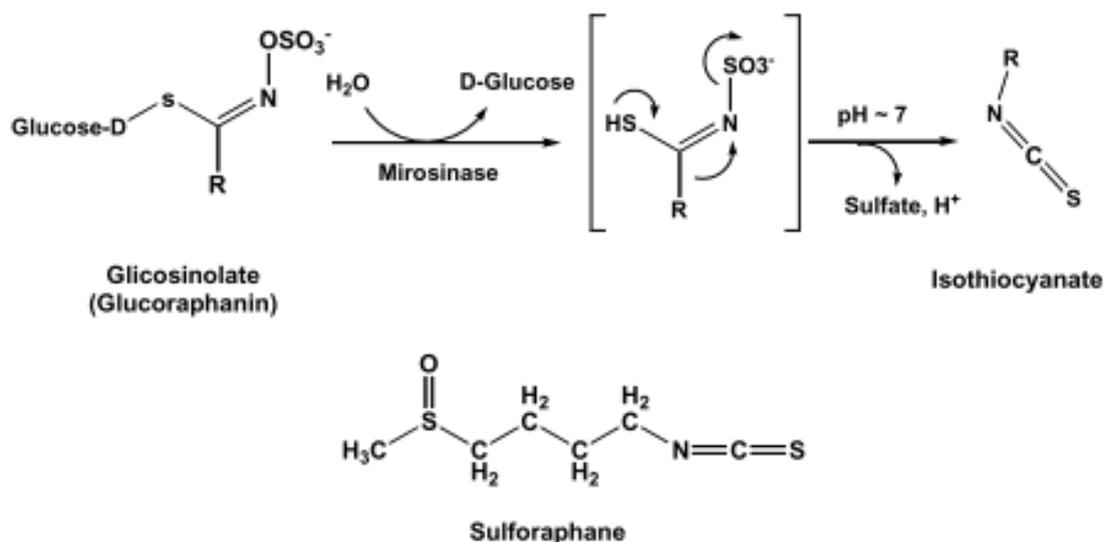
Glicosinolato (glucorafanina)

Fonte: FIGUEIREDO et al, 2015.

A figura 8 expõe a esquematização da obtenção dos compostos bioativos a partir dos GLS e pela ação da enzima mirosinase. Em meio aquoso, os glicosinolatos (glucorafanina) sofrem hidrolisado e liberam D-glucose. Em seguida, ocorre a formação de uma aglicona instável. A partir dela, há o

rearranando espontâneo do tipo Lossen, que dará origem aos isotiocianatos, nitrilas, tiocianatos e outros produtos. A geração de cada composto é dependente da temperatura e pH adequados (FERNANDES, 2008). A flora intestinal humana apresenta uma isoforma da enzima mirosinase que também é capaz de realizar essa reação de hidrólise (CONZATTI, 2013).

Figura 8 – Mecanismo de obtenção do isotiocianato a partir do glicosinolato

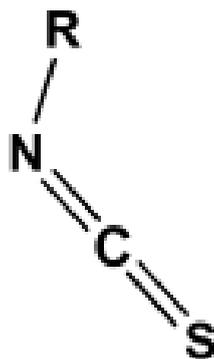


Fonte: FIGUEIREDO et al, 2015.

2.3.2 Isotiocianato (ITC)

Diante dos estudos atuais, ITC foram apontados como detentores de grande atividade quimiopreventiva. Esse composto pode ser obtido pela hidrólise de glicosinolato, que darão origem à tihidroximato-O-sulfonato instável. A mirosinase entra na reação como catalisador. O produto dessa reação pode ser reorganizado na forma de ITC (FIGUEIREDO et al., 2013).

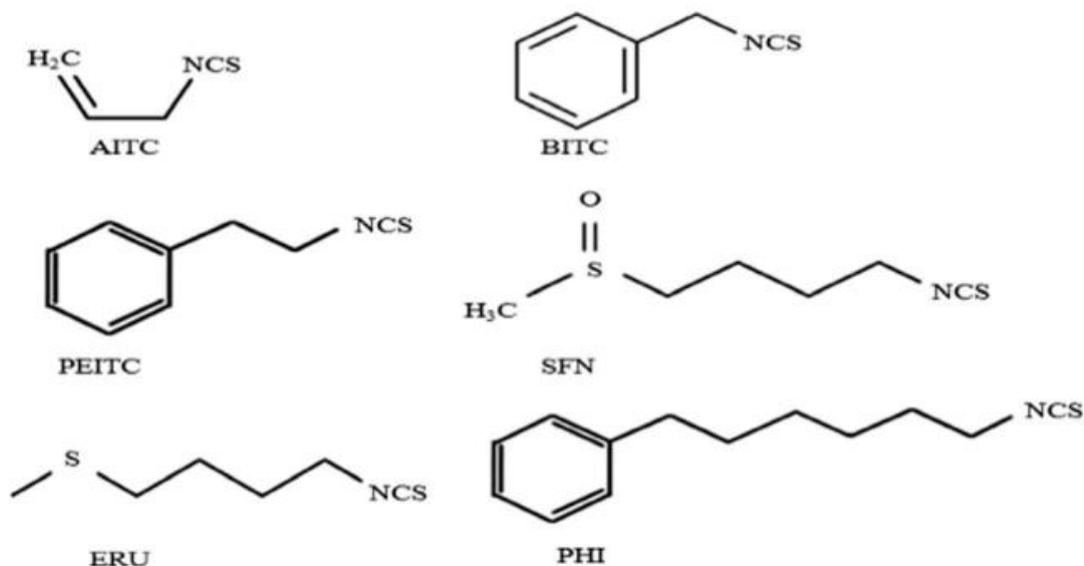
Figura 9 - Representação estrutural do isotiocianato.



Fonte: FIGUEIREDO et al, 2015.

Uma função dos ITC que merece destaque é a detoxificação de carcinógenos (FIGUEIREDO et al., 2013). Essa atividade ocorre devido à ação de enzimas de fase II induzidas por ITC. Dessa forma, percebe-se que os ITCs podem ter grande participação na prevenção e melhora na resposta de tratamentos de câncer (FIGUEIREDO et al., 2013). Sua ação de tratamento contra o câncer decorre da inibição do complexo quinase IKK e a supressão do NF-kB (FIGUEIREDO et al., 2013). O fator de transcrição NF-kB promove a regulação de genes pro-inflamatórios, fatores de crescimento e genes apoptóticos (JIANG et al., 2018).

Figura 10 - Representação estrutural de isotiocianatos ativos com funções quimiopreventivas naturais.

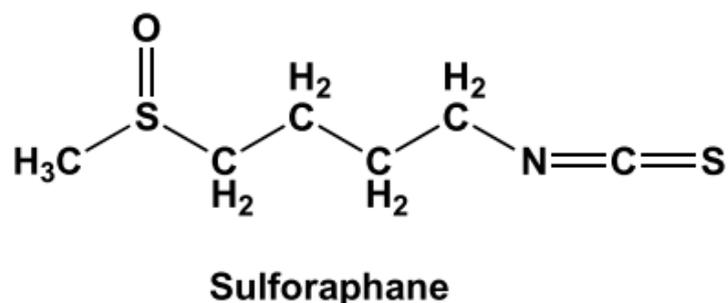


Fonte: KUMAR et al, 2015.

2.3.3 Sulforafano

O sulforafano é um tipo de ITC e, é o produto da hidrólise do glicosinolatos encontrados nos vegetais crucíferos mais conhecido e estudados atualmente (JIANG et al., 2018). Há estudos que indicam que o SFN é um dos principais compostos com atividade quimiopreventiva contra o câncer de mama. Ele está presente em quantidades consideráveis nos vegetais da família das brássicas (KURAN; POGORZELSKA, 2020).

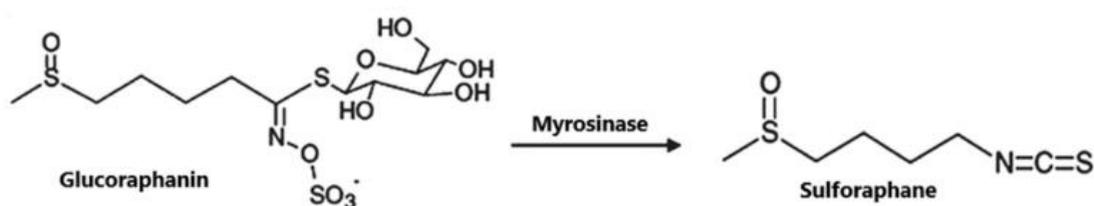
Figura 11 - Representação da fórmula química do sulforafano.



Fonte: FIGUEIREDO et al, 2015.

O método de obtenção desse composto ocorre a partir do precursor glucorafanina (GRR) que está presente nas plantas, principalmente em brócolis e na família *brassicaceae*. A glucorafanina sofre uma hidrólise pela enzima mirosinase e pela microbiota intestinal, que acontece devido a destruição dos tecidos vegetais e dá origem ao sulforafano (KURAN et al., 2020). O sulforafano ainda pode atuar na inibição das enzimas de fase I e II do processo de detoxificação do fígado auxiliando na redução de respostas pró-carcinogênicas. Ainda tem ação antimutagênica e anti-inflamatória (JIANG et al., 2018).

Figura 12 - Esquemática da obtenção do sulforafano a partir da glucorafanina.



Fonte: KURAN et al, 2020.

A Figura 12 acima demonstra de maneira bastante simplificada a ação da mirosinase sob a glucorafanina para obtenção do sulforafano. Podemos notar que a enzima age na retirada de grupos hidroxila do glicosinolato promovendo sua hidrolisação, restando apenas a cadeia carbônica, átomos de nitrogênio e enxofre, que dão origem aos SFN (KURAN et al., 2020).

2.3.4 Detoxificação hepática

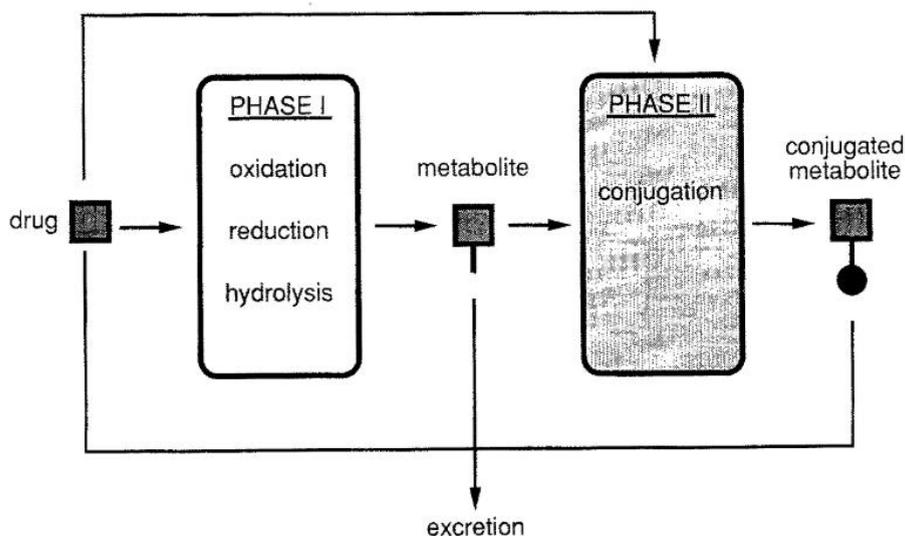
Esse mecanismo é de extrema importância, visto que ele age como defesa contra exposição às substâncias potencialmente tóxicas presentes no ambiente (GRANT; CHILDREN, 1991).

Como foi evidenciado abaixo, o mecanismo de detoxificação e biotransformação de xenobióticos no fígado, ocorre em duas fases. A fase I é caracterizada pela presença de três etapas: oxidação, redução e hidrólise. Nesta fase, há a atuação da enzima do citocromo P450. Essa hemoproteína participa da metabolização de diversos xenobióticos e substâncias tóxicas no organismo

humano. Elas ficam mais concentradas no fígado (PIKULEVA; WATERMAN, 2013). Essa fase é caracterizada pela exposição ou incorporação de grupamentos hidroxila (OOH), carboxila (OCOOH) e amino (ONH₂) (LISKA et al., 2006).

Já na fase II de conjugação ocorre o aumento da hidrofilia da substância. Em seguida, a conjugação e síntese caracteriza-se pela adição de grupos solúveis em água, uma vez que são mais susceptíveis à excreção (GRANT, 1991; JIANG et al., 2018). Nessa fase, as moléculas formadas apresentam toxicidade reduzida causando menos efeitos danosos ao organismo (LISKA; LYON; JONES, 2006).

Figura 13 – Representação simplificada do mecanismo de detoxificação e biotransformação hepática.



Fonte: GRANT, 1991.

A fase III é conhecida por realizar, de fato, a eliminação dos metabólitos produzidos nas fases anteriores com a participação de diversas enzimas (XU; LI; KONG, 2005).

2.3.5 Efeitos quimiopreventivo

A quimioprevenção pode ser caracterizada pelo uso de substâncias naturais, sintéticas ou de agentes bioquímicos com o intuito de reverter, suprimir ou prevenir a carcinogênese. Ainda pode ser uma estratégia antipromoção ou

antiprogessão (KURAN, 2020).

Os efeitos quimiopreventivos do sulforafano possuem relação com mecanismos epigenéticos, ativação da via do Nrf2, indução de apoptose, alteração do processo de detoxificação hepática e regulação do ciclo celular (JIANG, 2018; CONZATTI, 2013; KURAN et al., 2020).

A modulação da via do fator nuclear E2 está diretamente relacionado com o Nrf2. Este fator é responsável pela ação citoprotetora das células. Ele está localizado originalmente no citoplasma, e possui característica polar. A proteína Kelch-like ECH-associada é o que mantém o Nrf2 no citoplasma celular (FIGUEIREDO et al., 2013). O sulforafano tem a capacidade de romper a ligação do Nrf2 com Keap1(keap1). Com o Nrf2 livre, ele é transportado para o núcleo da célula onde vai se ligar aos elementos de resposta antioxidante (ARE). Esse processo tem a função de estimular a produção de enzimas antioxidantes em genes presentes no DNA. O NAD(P)H, oxirredutase 1(NQO1), heme-oxigenase-1(HO-1), tioredoxina e superóxido dismutase são algumas das enzimas responsáveis pela resposta citoprotetora do Nrf2 (CONZATTI, 2013).

O processo de apoptose de células cancerosas por influência do sulforafano ocorre pela inibição do complexo quinase I κ B (IKK) que leva à ativação de caspases, gerando a cascata de apoptose (FIGUEIREDO et al., 2013). Esse complexo quinase é responsável pela regulação da ação do NF- κ B no citoplasma e os SFN têm participação na modulação dessa resposta. (KUMAR et al., 2015). O sulforafano pode suprimir a função do NF- κ B pela interação com a glutathione e outras enzimas redutoras. Além disso, o fator NF- κ B tem a função de ativar mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), lipopolissacarídeo (LPS), luz UV e estresse oxidativo (FIGUEIREDO et al., 2015).

O processo de modulação da detoxificação hepática ocorre por meio da ação de enzimas antioxidantes direta e indiretamente. A forma direta diz respeito à indução da catalase, superóxido, dismutase, glutathione, peroxidase e outros. Já a maneira indireta é caracterizada pela indução de enzimas que participam da detoxificação, a geração de enzimas GSH, dentre outros (FIGUEIREDO et al., 2013).

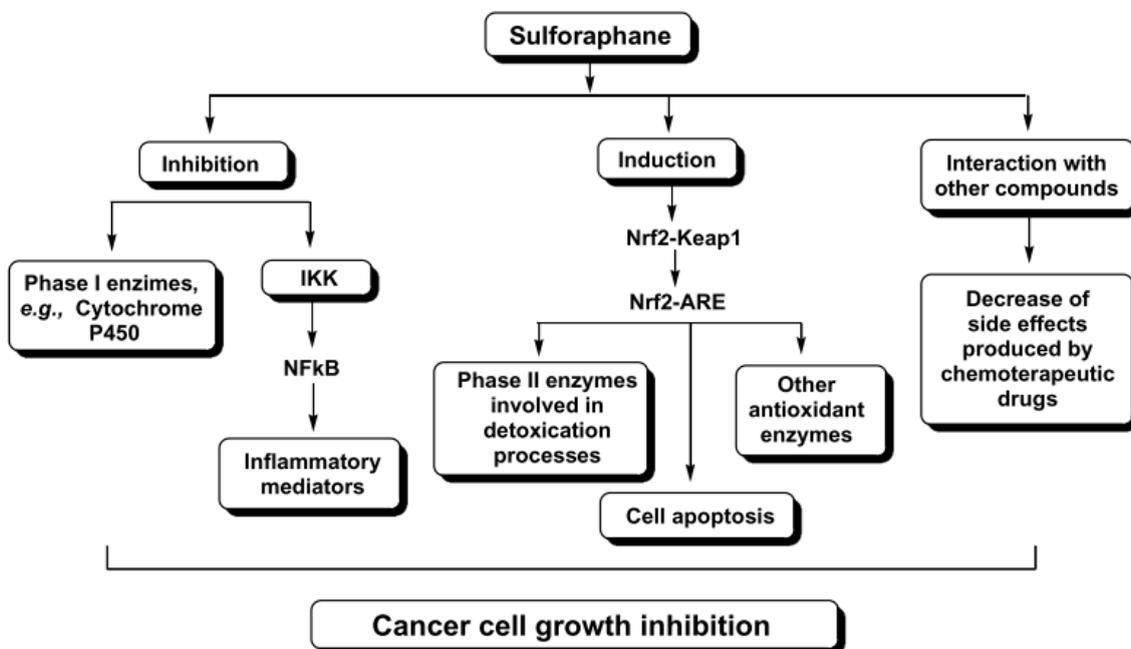
Estudos recentes têm mostrado evidências que relacionam desordens epigenéticas com modificações na função imune, facilitando o desenvolvimento de cânceres. Ainda, os vegetais ricos em sulforafano podem atuar na redução

dos radicais livres demonstrando grande potencial quimiopreventivo (KURAN et al., 2015). Além dos sulforafano, alguns micronutrientes como o folato, ácido retinóico, selênio, resveratrol e curcumina também apresentam modulação epigenética (KURAN et al., 2015). O mecanismo epigenético é caracterizado pela modulação na expressão de genes específicos através de alterações no DNA. Essas alterações ocorrem por mudanças na cromatina o que pode modificar as ligações do DNA, mecanismo de transcrição e regulação de complexos de proteínas. A base da modulação epigenética ocorre por meio alteração das histonas, metilação do DNA, decodificação de RNA e o remodelamento da cromatina. Os processos que são mais relacionados à carcinogênese são a acetilação e metilação de histonas. (KURAN et al., 2015).

O efeito quimiopreventivo relacionado à indução de morte celular ocorre por uma regulação negativa de CDK1. Normalmente, o ciclo celular é mediado por ciclinas como a ciclina quinase-dependente (CDKs) e seus inibidores. Quando o complexo de ciclina e CDK é formado, a célula avança de fase na sua formação. O principal inibidor da CDK é a proteína p21 que tem sua ação mediada pela p53. A proteína supressora de tumor p53 exerce importante função na indução da apoptose (KURAN et al., 2020). O SFN age nas diferentes fases do ciclo celular, G₀/G₁, G₂/M de células de câncer de mama, bexiga, próstata e cólon, principalmente. Sua ação está associada com a regulação negativa e dissociação dos complexos de CDK (JIANG et al., 2018). Quando esse complexo ciclina é quebrado, a célula não pode avançar de fase do ciclo celular. A partir disso, pode ocorrer apoptose ou autofagia dessas células (KURAN et al., 2018).

O esquema abaixo descreve resumidamente os processos de ocorrência do mecanismo de quimioprevenção do SFN e tem interação com outros compostos. Ao realizar a inibição de IKK, leva a modificação do fator NF-κB que responde com mediadores inflamatórios. Já a função de indução da interação Nrf2-Keap1, o Nrf2 é liberado e se liga à ARE, que corresponde à resposta antioxidante. Essa resposta tem ação sobre as enzimas de fase II que estão envolvidas em processos de desintoxicação. A partir disso, as células cancerosas são induzidas à apoptose. Além de todos esses efeitos, o SFN ainda auxilia na redução de efeitos colaterais induzidos pelo tratamento quimioterápico.

Figura 14 - Esquemática dos mecanismos de ação quimiopreventiva do sulforafano.



Fonte: FIGUEIREDO et al, 2015

3. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão envolvendo as substâncias bioativas presentes nos alimentos importantes para portadores de câncer.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

A presente pesquisa trata-se de uma revisão da literatura com análise de dados fornecidos de artigos dos anos 2001 a 2021. A busca pelos estudos foi realizada usando PubMed e ScienceDirect. As bases de dados foram adquiridas a partir de títulos referentes a câncer, mucosite, quimioprevenção (radio), nutrição e dieta. A pesquisa foi realizada pela busca de palavras-chave como *câncer*, *nutritional intervention*, *chemotherapy*, *sulforaphane*, *isothiocyanates*, *chemoprevention* e *Brassicaceae*. Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos na tabela abaixo.

4.1.1 Caracterização da população portadora de câncer no Brasil

Com o intuito de caracterizar a população brasileira portadora de câncer, foi disponibilizado abaixo as referências utilizadas neste trabalho. Os dados da caracterização da população portadora de câncer no Brasil foram obtidos pelo DataSUS. Para acessar as informações a respeito do número de diagnósticos por região do Brasil, no site, seleciona-se a aba do TabNet > Epidemiológicas e Mortalidade > Tempo até o início do tratamento oncológico – PAINEL – oncologia > Linha: UF do diagnóstico > Coluna: não ativa > ano 2021. Para acessar informações sobre o tempo de tratamento, segue a descrição: TabNet > Epidemiológicas e Mortalidade > Tempo até o início do tratamento oncológico – PAINEL – oncologia > Linha: UF do diagnóstico > Coluna: Tempo de tratamento (detalhado) > ano 2021(BRASIL, 2021).

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão de estudos.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes adultos com 18 anos ou mais; ● Testes <i>in vitro</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ● Menores de 18 anos;
Intervenção Publicações	<ul style="list-style-type: none"> ● Especificação dos alimentos incluídos ou excluídos da dieta do paciente; ● Especificação dos mecanismos de ação dos compostos presentes nos alimentos na modulação da resposta carcinogênica. ● Estudos randomizados controlados; ● Revisões sistemáticas da literatura; ● Texto completo; ● Língua inglesa e portuguesa; 	<ul style="list-style-type: none"> ● Artigos sem detalhamento dos alimentos na intervenção.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 11 estudos, de acordo com os critérios estabelecidos na metodologia, que demonstraram a eficácia dos fitoquímicos contra carcinógenos. A tabela abaixo sintetiza os estudos avaliados nessa revisão.

Tabela 2 - Artigos incluídos na revisão e seus resultados.

Objetivos	Mecanismo Analisado	Parâmetros avaliados	Resultados	Autores e ano
Relação de SFN e atividade antioxidantes no tratamento de câncer	SFN inativa citocromo P450, SFN faz a demetilação do DNA e modifica histonas	Biotransformação de enzimas (citocromo P450 e outras)	SFN apresenta atividade anticâncer e modifica expressão gênica do DNA, inibindo proliferação de células cancerosas, levando à apoptose.	S. Figueiredo, N. Binda, J. Nogueira-Machado et al. 2015
Seleção de estudos para avaliar potencial antitumoral e anti-inflamatório do SFN do brócolis e agrião no âmbito da prevenção de câncer e doenças crônicas.	Resposta antioxidante induzida pelo ITC	Níveis de glutatona elevados	Nrf2 ativado pelo SFN faz desmetilação do DNA e modifica histonas e leva a resposta antioxidante	S. Figueiredo, S. Filho, J. Nogueira-Machado et al. 2013
Seleção de estudos sobre a ação quimiopreventiva dos fitoquímicos por meio da regulação do	SFN – apoptose pela mitocôndria RES – ação do NAF-1. Curcumina – regulação negativa da endocelulase Flap-1:	Ativação do Nrf2 pela separação do Keap-1 pelo fitoquímicos	O Nrf2 pode ser regulado por meio dos fitoquímicos presentes nos alimentos, tendo ação quimiopreventiva.	R. Da Silva Oliveira, W. Melo Silva, W. Joventino Prati et al. 2020

fator de transcrição Nrf2.	modificações epigenéticas			
Descrever fatores que inibem a ligação de Keap 1 e Nrf2 para analisar os benefícios para o tratamento de doenças.	Ubiquitinação	Bloqueio do complexo Keap1 – Nrf2	Alguns peptídeos possuem a capacidade de promover a ubiquitinação e inibir a ligação de Keap1 e Nrf2 e desencadearem a resposta antioxidante no organismo.	G. Wells. 2015
Analisar a atividade anticâncer do RES, EGCG e a-M.	Via de sinalização do micro-RNA na indução da apoptose; Teste RT-PCR	Ativação das caspases pelo a-M ou RES; níveis de Erk-1 pelo a-M: níveis de miRNA34a	Os fitoquímicos apresentaram expressiva atividade anticâncer ao causarem a supressão de algumas vias de sinalização do miRNA.	M. Kumazaki, S. Noguchi, Y. Yasui et al. 2013
Avaliar os alvos celulares do Isotiocianato que estão relacionados com tratamento e prevenção de câncer.	Indução de enzima de fase II mediada por Nrf2; regulação do ciclo celular; indução da translocação de NF-kB; modulação de MIF; depolimerização de tubulinas e inibição de angiogênese e metástase	Níveis de enzimas glutatona S-transferase (GST). UDP-glucutonosil transferase e quinoxireductase (NQOR) formação de apoptossomo e caspase 8.;	ITC possuem potencial de prevenção de câncer pela ativação de vias antioxidantes, epigenéticas, interrupção do ciclo celular e indução da apoptose.	G. Kumar et. al. 2015

<p>Apresentar os processos de extração e separação dos compostos fenólicos dos brócolis, além de evidenciar os benefícios à saúde</p>	<p>Extração em fase sólida SPE, extração de fluido supercrítico SFE, extração assistida por micro-ondas MAE e cromatografia líquida</p>	<p>Lipídeos, ácidos graxos; compostos fenólicos; proteínas; vitaminas.</p>	<p>O melhor método de extração é por solvente a fim de isolar os compostos bioativos. Em relação à propriedade anticâncer, o GLS apresentou atividade contra células de câncer de mama e próstata.</p>	<p>A. Ares, M. Nozal, J. Bernal. 2013</p>
<p>Descrever os mecanismos de ação quimiopreventiva do sulforafano</p>	<p>Ação por inibição das fases I e II de detoxificação. Ação anti-inflamatória, indução da apoptose, indução de morte celular e regulação epigenética.</p>	<p>Ação sob Nrf2 e Keap1: NF-kB e IKK, enzimas de fase I e II de detoxificação, indução de interleucinas</p>	<p>O SFN foi capaz de promover apoptose de células cancerosas, além de inibir o ciclo celular, induziu respostas</p>	<p>X. Jiang, Y Liu et al., 2018</p>
<p>Investigar as ações do sulforafano na promoção de intervenções em doenças como diabetes tipo 2, câncer e <i>h. pylori</i> em seres humanos.</p>	<p>Ativação da via do Nrf2 e mecanismo epigenético, modulação de enzima de fase II de detoxificação.</p>	<p>Interação de Keap1; enzimas de fase II de detoxificação.</p>	<p>O SFN apresentou ação anti-inflamatória, reduz a glicemia de jejum em pacientes diabéticos, aumento da defesa antioxidante e aumento da atividade de citocromo P450 após o consumo de 500g de brócolis</p>	<p>A. Conzatti 2013</p>
<p>Discutir as ações dos compostos fitoquímicos na modulação do câncer de mama e evidenciar os alvos desses</p>	<p>Indução de enzimas de fase I e II de detoxificação e indução de morte celular de células cancerosas.</p>	<p>NAD(H), NQO1, HO-1, ARE, Nrf2</p>	<p>SFN promoveu a inibição de células de câncer de mama, induziu a morte celular, promoveu o metabolismo de fase I e II</p>	<p>D. Kuran, A. Pogorzelska, 2020</p>

compostos.				
Evidenciar a eficácia dos isotiocianatos sulforafano em modelos experimentais de câncer de bexiga	Via antioxidante de Keap1-Nrf2, mecanismo epigenético, processo de apoptose	Keap1-Nrf2, células de câncer de bexiga <i>in vitro</i> , miRNA.	Os ITCs inibiram a proliferação das células de câncer na bexiga, além de induzir o metabolismo de detoxificação e levar à apoptose de células por processos epigenéticos	X. Chen et al, 2011

O sulforafano foi identificado como um fitoquímico capaz de realizar atividade antitumoral, anti-inflamatória, antiproliferativa, antioxidante e anticâncer (FIGUEIREDO et al., 2013; FIGUEIREDO et al., 2015; KUMAZAKI et al., 2013; ARES et al., 2013; JIANG et al., 2018; KURAN et al., 2020).

Além disso, as evidências de que o Nrf2 ativado pelo SFN faz desmetilação do DNA, modifica histonas e leva a resposta antioxidante foi registrada no estudo de Figueiredo et al. (2013). Os autores Conzatti, 2013; Kuran, (2020); Da Silva, (2020), Wells, (2015); Kumar, (2015) e Jiang, (2018) também mostraram a mesma evidência em seus estudos. Dessa forma, é possível inferir que os sulforafanos possuem grande influência na modulação de respostas antioxidante. Os estudos de Wells et al., 2015 sugerem que alguns peptídeos também possuem ação de promover a ubiquitinação e inibir a interação de Nrf2-Keap1 desencadeando a resposta anti-inflamatória no organismo. Ainda é possível afirmar que os fitoquímicos podem causar a supressão de atividade carcinogênica pelas vias do microRNA (miRNA), de acordo com os estudos de Kumazaki et al. (2013).

Kumar et al., 2015 evidenciaram que a atividade anticâncer dos fitoquímicos

conta com a ação de diversas enzimas que atuam em diferentes vias. As enzimas glutathione S-transferase (GST), UDP-glucuronosil transferase (UGT) e quinoxidoreductase (NQOR) e formação de apoptossomo e caspase 8 são ativadas e promovem a cascata de apoptose das células cancerosas. Confirmando esses dados, é possível observar que Conzatti (2013) também afirma essa hipótese.

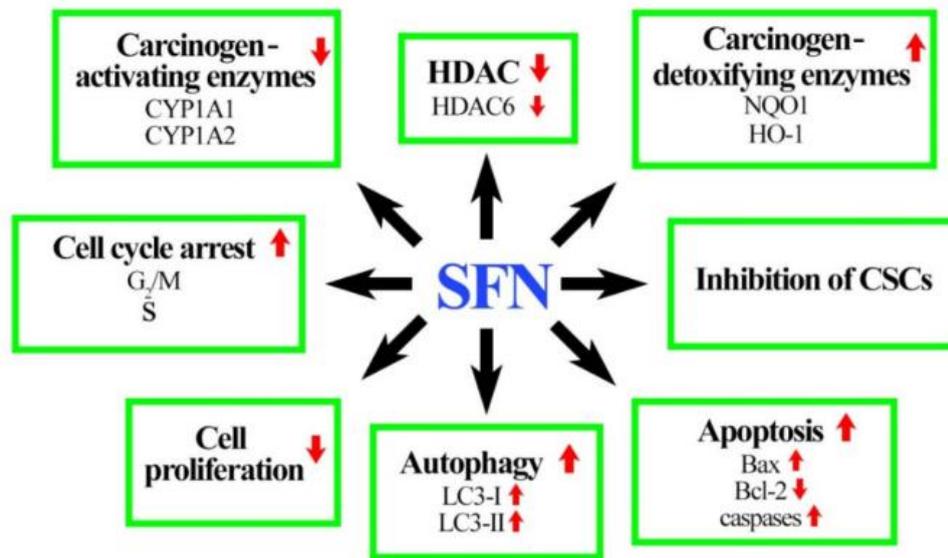
Jiang et al. (2018) evidenciaram todo o mecanismo de apoptose de células de câncer gástrico por ação do SFN. Eles foram capazes de induzir a apoptose por meio de espécies reativas de oxigênio. O SFN promoveu a quebra do potencial de membrana mitocondrial. Essa via de apoptose mitocondrial exerce importante função na manutenção da atividade de apoptose de células cancerosas. E ainda, afirmaram o poder anti-inflamatório do SFN.

Os estudos de Conzatti (2013) mostraram, ainda, que a ação benéfica dos SFN vai além da quimioprevenção, mas também auxiliam na redução da glicemia de jejum e melhora do perfil lipídico em pacientes diabéticos. Contudo, na defesa contra o câncer, os fitoquímicos tiveram papel fundamental. Foram encontrados estudos em que houve redução de 42% de oxidação do DNA e aumento da resistência à ruptura das cromatinas. Outro ponto importante, foi o aumento expressivo da defesa antioxidante por indução da produção de enzimas glutathione-S-transferase M1, glutathione-S-transferase P1, NAD(P)H, quinina oxirredutase e heme-oxigenase-1 pela ingestão de 200g de broto de brócolis.

Ao se tratar da metabolização de xenobióticos, Kuran et al. (2020) e Chen et al. (2011) compartilham das mesmas evidências sobre a ação promotora do SFN na indução de enzimas de fase I e II de detoxificação. Afirmando essa hipótese, Conzatti, (2015); Figueiredo et al., (2013); Figueiredo et al., (2015); Jiang et al., (2018); Kumar et al., (2015) também apresentam os mesmos achados.

A figura 15 mostra os resultados obtidos por Kuran et al., (2020) no estudo da ação do SFN sob células de câncer de mama. A carcinogênese foi reduzida pela ação das enzimas CYP1A1 e CYP1A2, o que levou a menor viabilidade das células e interrupção do ciclo celular, nesse caso as células ficaram estagnadas na fase G/M e S. Com isso houve significativa redução da proliferação de células cancerosas. O metabolismo de detoxificação foi ativado com ação das enzimas NQO1 e HO-1, aumento da autofagia e apoptose e inibição de CSC (células de câncer tronco).

Figura 15 – Mecanismos de atividade do SFN no câncer de mama.



Fonte: KURAN, 2020.

Figueiredo et al., 2013 trouxe um estudo realizado por Riso et al. que evidenciou que o consumo de brócolis por dez dias por pacientes fumantes foi capaz de reduzir os níveis de DNA oxidado. Sharma et al. mostrou a inibição de células de câncer cervical e pancreático exercida pelos ITCs.

6 CONCLUSÃO

Após realizar esta revisão envolvendo as substâncias bioativas presentes nos alimentos, particularmente aquelas presentes nas brássicas, importantes substâncias que estão relacionadas à prevenção do câncer. Os achados revelam a importância dos vegetais crucíferos na alimentação da população portadora de câncer, uma vez que estes são ricos em fitoquímicos que exercem funções benéficas no organismo.

A classe mais conhecida dos vegetais crucíferos, são os sulforafanos, que apresentam atividades antitumorais, antioxidante, anticâncer, anti-inflamatória, antiproliferativa e quimiopreventiva. O SFN é capaz de ativar vias que possibilitam a metabolização e eliminação de células cancerosas. O metabolismo de detoxificação quando ativado, exerce importante papel na excreção de xenobióticos, que nesse caso podem ser as células de câncer. Além disso, o mecanismo antioxidante é capaz de promover a apoptose de células e ativação de resposta anti-inflamatória.

Dessa forma, a inclusão de vegetais da família das brassicas na alimentação, não só da população geral, mas também dos portadores de câncer, é de extrema importância, visto que podem ser aliados do tratamento para que haja uma melhora da qualidade de vida do paciente oncológico.

REFERÊNCIAS

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Instituto Nacional do Câncer, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer> nov. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Instituto Nacional do Câncer, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cao-cancer>, nov. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Instituto Nacional do Câncer, 2021. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. nov. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Diagnósticos de câncer em Minas Gerais. In: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). SISCAN. [S. l.]: Sistema de Informações de Câncer, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Instituto Nacional do Câncer, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. nov. 2021.

ALAM, W. et al. Micronutrient food supplements in patients with gastro-intestinal and hepatic cancers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, 2021.

ALBERTI, D. C.; ASCARI, R. A.; SCHIRMER, E. M. Biochemical parameters and nutritional status of surgical patients with gastrointestinal cancer: A literature review. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 47, p. 1–9, 2020.

ARES, A. M.; NOZAL, M. J.; BERNAL, J. Extraction, chemical characterization and biological activity determination of broccoli health promoting compounds. **Journal of Chromatography A**, v. 1313, p. 78–95, 2013.

BARBOSA-SILVA, M. C. G.; BARROS, A. J. D. DE. Avaliação nutricional subjetiva: Parte 1 - Revisão de sua validade após duas décadas de uso. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 39, n. 3, p. 181–187, 2002.

BASTOS, J. et al. Dietary patterns and gastric cancer in a Portuguese urban population. **International Journal of Cancer**, v. 127, n. 2, p. 433–441, 2010.

CASTELLÓ, A. et al. High adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma: MCC-Spain study. **Gastric Cancer**, v. 21, n. 3, p. 372–382, 2018.

CONZATTI, A. Evidências clínicas e moleculares do consumo de brócolis, glicorafanina e sulforafano em humanos. **Revista de**, 2013.

DE CICCIO, P. et al. Nutrition and breast cancer: A literature review on prevention, treatment and recurrence. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1–28, 2019.

DE FIGUEIREDO, S. et al. The Antioxidant Properties of Organosulfur Compounds (Sulforaphane). **Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery**, v. 9, n. 1, p. 24–39, 2015.

DENOVA-GUTIÉRREZ, E.; HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, R. U.; LÓPEZ-CARRILLO, L. Dietary patterns and gastric cancer risk in Mexico. **Nutrition and Cancer**, v. 66, n. 3, p. 369–376, 2014.

FERNANDES, F. Avaliação dos componentes voláteis e atividade antioxidante de *Eruca sativa* Mill ., *Brassica rapa* L . e *Raphanus sativus* L . após processamento . 2008.

FIGUEIREDO, S. et al. The Anti-Oxidant Properties of Isothiocyanates: A Review. **Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery**, v. 7, n. 3, p. 213–225, 2013.

GRANT, D. M.; CHILDREN, S. Detoxification Pathways in the Liver. v. 14, 1991.

GUNATHILAKE, M. et al. Identification of dietary pattern networks associated with gastric cancer using gaussian graphical models: A case-control study. **Cancers**, v. 12, n. 4, 2020.

HOFFMANN, K. et al. Application of a New Statistical Method to Derive Dietary Patterns in Nutritional Epidemiology. **American Journal of Epidemiology**, v. 159, n. 10, p. 935–944, 2004.

HUONG, L. T. et al. Nutritional intervention improves nutrition outcomes in stomach and colon cancer patients receiving chemotherapy: Finding from a quasi-experiment in Vietnam. **Healthcare (Switzerland)**, v. 9, n. 7, p. 1–16, 2021.

INGLIS, J. E. et al. Nutritional interventions for treating cancer-related fatigue: a qualitative review HHS Public Access. **Nutr Cancer**, v. 71, n. 1, p. 21–40, 2019.

IQBAL, K. et al. Gaussian graphical models identify networks of dietary intake in a German adult population. **Journal of Nutrition**, v. 146, n. 3, p. 646–652, 2016.

JUNG, K. W. et al. Cancer statistics in Korea: Incidence, mortality, survival, and prevalence in 2016. **Cancer Research and Treatment**, v. 51, n. 2, p. 417–430, 2019.

KIM, J. H. et al. Dietary patterns and gastric cancer risk in a Korean population: a case–control study. **European Journal of Nutrition**, v. 60, n. 1, p. 389–397, 2021.

KUMAR, G. et al. Isothiocyanates: a class of bioactive metabolites with chemopreventive potential. **Tumor Biology**, v. 36, n. 6, p. 4005–4016, 2015.

KUMAZAKI, M. et al. Anti-cancer effects of naturally occurring compounds through modulation of signal transduction and miRNA expression in human colon cancer cells. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 11, p. 1849–1858, 2013.

KURAN, D.; POGORZELSKA, A. Breast Cancer Prevention-Is there a Future for Sulforaphane and Its Analogs ? p. 1–32, 2020.

LAGUNA, J. C. et al. Simple sugar intake and cancer incidence, cancer mortality and all-cause mortality: A cohort study from the PREDIMED trial. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 10, p. 5269–5277, 2021.

LISKA, D. A.; LYON, M.; JONES, D. S. Detoxification and Biotransformational Imbalances. **EXPLORE**, v. 2, n. 2, p. 122–140, 1 mar. 2006.

MEIRA, K. C. et al. Effects of age-period and cohort on mortality due to ovarian cancer in Brazil and its regions. **Cadernos de Saude Publica**, v. 35, n. 3, p. 1–15, 2019.

NIKOLOV, L. A. Brassicaceae flowers: Diversity amid uniformity. **Journal of Experimental Botany**, v. 70, n. 10, p. 2623–2635, 2019.

PÉREZ, C. et al. Optimization of a blanching step to maximize sulforaphane synthesis in broccoli florets. v. 145, p. 264–271, 2014.

PETERS, J. M.; GONZALEZ, F. J. The Evolution of Carcinogenesis. **Toxicological Sciences**, v. 165, n. 2, p. 272–276, 2018.

PIKULEVA, I. A.; WATERMAN, M. R. Cytochromes P450: Roles in diseases. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 24, p. 17091–17098, 2013.

QIU, Y. et al. Effect of whole-course nutrition management on patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: A randomized control trial. **Nutrition**, v. 69, p. 1–9, 2020.

RAHMAN, M. et al. Brassicaceae mustards: Traditional and agronomic uses in Australia and New Zealand. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 1–18, 2018.

RAMIREZ, D. et al. Functional ingredients from brassicaceae species: Overview and perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, 2020.

SIEGEL, R. L. et al. Cancer Statistics, 2021. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 1, p. 7–33, 2021.

TRESTINI, I. et al. Evidence-based tailored nutrition educational intervention improves adherence to dietary guidelines, anthropometric measures and serum metabolic biomarkers in early-stage breast cancer patients: A prospective interventional study. **The Breast**, v. 60, p. 6–14, 1 dez. 2021.

WELLS, G. Peptide and small molecule inhibitors of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction. **Biochemical Society Transactions**, v. 43, p. 674–679, 2015.

X. JIANG, Y. LIU, L. MA, R. JI, Y. QU, Y. XIN, G. L. Chemopreventive activity of sulforaphane. p. 2905–2913, [s.d.].

XU, C.; LI, C. Y.-T.; KONG, A.-N. T. Induction of phase I, II and III drug metabolism/t... [Arch Pharm Res. 2005] - PubMed result. **Archives of pharmacal research**, v. 28, n. 3, p. 249–68, 2005.

YANG, J. et al. Brassicaceae transcriptomes reveal convergent evolution of super-accumulation of sinigrin. **Communications Biology**, v. 3, n. 1, p. 1–8, 2020.

ZHANG, Y. H. et al. Evaluating the Nutritional Status of Oncology Patients and Its Association with Quality of Life. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 31, n. 9, p. 637–644, 2018.