

Efeitos do resveratrol nas células cancerígenas

Resveratrol effects on cancer cells

Efectos del resveratrol en las células cancerosas

Recebido: 04/04/2022 | Revisado: 11/04/2022 | Aceito: 14/04/2022 | Publicado: 19/04/2022

Gerlúcia do Nascimento Barbosa de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4461-0639>

Centro Universitário Fаметro, Brasil

E-mail: gerlucia.psic7@gmail.com

José Carlos de Sales Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1867-8229>

Centro Universitário Fаметro, Brasil

E-mail: jcarlos.sales@gmail.com

Resumo

Introdução: O resveratrol tem sido sistematicamente explorado por sua ação anticancerígena, anti-inflamatória, cardioprotetora, neuro protetora e efeitos antidiabéticos indicada por diversos estudos. **Objetivo:** Compreender a ação antineoplásica do RESV na redução do desenvolvimento das células cancerígenas **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem descritiva. **Resultados:** A partir do estudo de literatura foi possível observar o primeiro passo rumo a extraordinários resultados que contribuirão para abrir um leque de pesquisas sistemáticas. Temos hoje a nosso favor a tecnologia que nos beneficia dessas substancias primorosas da casca e da semente da uva incorporando a tratamentos mais naturais e menos danoso ao organismo humano. **Discussão dos resultados:** Resveratrol auxilia no combate ao câncer associado à quimioterapia. Pesquisadora da UFRJ explica que a utilização dessa substância diminui a quantidade do medicamento a ser administrado na quimioterapia e minimiza os efeitos colaterais. **Conclusão:** Através dos estudos realizados foi possível com RESV que ele é um forte aliado a desempenhar um papel de protagonista no que se refere a propiciar um novo caminho de conhecimento e eficácia em prol da terapia oncológica.

Palavras-chave: Antioxidantes; Câncer; Resveratrol.

Abstract

Introduction: Resveratrol has been systematically investigated for its anticancer, anti-inflammatory, cardioprotective, neuroprotective and antidiabetic effects indicated by several. **Objective:** To understand the antineoplastic action of RESV in reducing the development of cancer cells **Methodology:** This is a literature review with a descriptive approach. **Results:** From the study of the literature, it was possible to observe the first step towards the extraordinary results that will contribute to open a range of systematic research. Today we have in our favor the technology that benefits us from these exquisite substances from the skin and seed of the grape, incorporating more natural treatments and less damage to the body. **Discussion of results:** Resveratrol helps fight cancer associated with chemotherapy. Researcher at UFRJ that the use of this substance reduces the amount of the drug to be administered in chemotherapy and minimizes the effects of the explanatory research of the effects. **Conclusion:** Through the studies carried out, it was possible with RESV that it is a strong ally to play a leading role in terms of providing a new path of knowledge and diligence in favor of cancer therapy.

Keywords: Antioxidants; Cancer; Resveratrol.

Resumen

Introducción: El resveratrol ha sido sistemáticamente explorado por su acción anticancerígena, antiinflamatoria, cardioprotetora, neuroprotetora y efectos antidiabéticos indicados por diversos estudios. **Objetivo:** Comprender la acción antineoplásica de la RESV en la reducción del desenvolvimiento de las células cancerosas. **Metodología:** Trata-se de una revisión bibliográfica con enfoque descriptivo. **Results:** A partir del estudio de literatura para poder observar o primeiro passo rumo a extraordinários resultados que contribuirán para abrir um leque de pesquisas sistemáticas. Temos hoje a nosso favor a tecnologia que nos beneficia dessas substancias primorosas da casca e da semente da uva incorporando a tratamentos mais naturais e menos danoso ao organismo humano. **Discusión de los resultados:** Resveratrol auxilia no combat ao câncer associado à quimioterapia. Pesquisadora da UFRJ explica que a utilização dessa substância diminui a quantidade do medicamento a ser administrado na quimioterapia e minimiza os efeitos colaterais. **Conclusión:** Através de dos estudios realizados para possível com RESV que ele é um forte aliado a desempenhar um papel de protagonista no que se refere a propiciar um novo caminho de conhecimento e eficácia em prol da terapia oncológica.

Palabras clave: Antioxidantes; Câncer; Resveratrol.

1. Introdução

Continuamente o resveratrol vem sendo explorado, isso se dá devido a sua ação contra o câncer, sua ação anti-inflamatória, cardioprotetora, neuro protetora e efeitos antidiabéticos evidenciada através da realização e publicação de pesquisas científicas. Pode-se atribuir sua ação anticancerígena se dá devido a sua capacidade de influenciar na multiplicação das células cancerígenas, geralmente interrompendo-as, levando assim, ao bloqueio de vários eventos importantes que favorecem o desenvolvimento tumoral (Hsieh & Wu, 2010).

Com isso, devido toda a sua ação e benefícios, o resveratrol caracteriza-se como o fotoquímico mais estudado, tendo sua origem de um fito alexina polifenol de origem vegetal, que advém da família Stilbenoid estilbenoide e pode ser encontrado, muitas vezes, em uvas, amendoins, e em alguns tipos de plantas medicinais e processados como o vinho. Diversos fungos, incluindo *Botryosphaeria*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, *Mucor* e *Alternaria*, também são importantes e conhecidas fontes de resveratrol, suas concentrações estudadas podem variar de acordo com a quantidade e fonte extraída (Aggarwal *et al.*, 2004; Shi *et al.*, 2012; Thuc *et al.*, 2012).

Nesse seguimento, levando em consideração a fonte a qual o resveratrol foi extraída, bem como a quantidade e concentração, se torna dificultoso a previsão de forma exata da qualidade dos produtos analisados, pois sua biossíntese pode ser afetada por vários fatores resultantes destas concentrações. Tendo em vista este fato, a maioria dos estudos tem trabalhado com suplementação de resveratrol por meio de cápsulas e tabletes, pois, na maioria das vezes não é possível ofertar a quantidade necessária pela dieta, necessitando de suplementação (Matos *et al.*, 2012; Chang *et al.*, 2015; Leal *et al.*, 2017).

Ainda com o avanço de pesquisas promissoras relativas ao tratamento, não foram elaborados métodos eficazes que sejam capazes de ampliar de forma considerável a sobrevida dos pacientes com metástase de melanoma. Contudo, a estratégia para a diminuição da mortalidade tem sido a identificação com antecedência do melanoma primário e também dos pacientes com possível risco de metástase (Marsden *et al.*, 2010).

O resveratrol é uma substância produzida por mais de 70 espécies de plantas como amora, amendoim entre outros, (Udengwe *et al.*, 2008; Baliga & Katiyar, 2006) sendo que a uva é a que possui maior concentração.

Já foi comprovado que o resveratrol age na prevenção e tratamento de diversos processos patológicos como doenças cardiovasculares e diabetes, também atuando positivamente em diversas neoplasias como câncer de mama, cólon e próstata (Baur & Sinclair, 2006). Isso faz com que o resveratrol seja uma substância com grande possibilidade de ter uma ação positiva frente às células de melanoma.

Desse modo, tornou-se pertinente a busca de novos fármacos que possam atuar de forma mais efetiva no tratamento e prevenção da doença. Foi nessa perspectiva, que o resveratrol emergiu no contexto desse estudo, devido suas características e peculiaridades. O resveratrol é uma substância produzida em algumas plantas em consequência de uma agressão externa que pode ser decorrente de ataque por fungos, radiação ultravioleta ou dano mecânico, por isso é considerada uma fito alexina (Nakata, 2012).

2. Metodologia

O presente estudo efetivou-se através de pesquisa descritiva, na qual propôs a identificação, registro e análise das características, fatores ou variáveis que se relacionam com o fenômeno ou processo (Perovano, 2014). Dessa forma, embasada em referências bibliográficas e científicas, relatando os efeitos do resveratrol nas células cancerígenas.

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica realizada através de consulta em bases de dados publicados em forma de revistas, órgãos oficiais, artigos em sites como SCIELO (*Scientific Electronic Library*), PubMed (Serviço da *National Library of Medicine*) e LILACS. Para a busca dos artigos, utilizaram-se os descritores: Antioxidantes; Câncer; Resveratrol.

Dentre as referências buscadas, no caráter de inclusão, foram utilizadas referências entre 2011 e 2021 sobre os critérios de inclusão foram: artigos experimentais (in vitro e in vivo); em português e inglês com os resumos disponíveis nas bases de dados supracitadas no período estabelecido; e ainda que pudessem responder à questão norteadora. A análise de dados foi realizada de forma qualitativa. Critérios de exclusão – Indica o subgrupo de indivíduos que, embora preencha os critérios de inclusão, também apresenta características ou manifestações que podem interferir na qualidade dos dados, assim como na interpretação dos resultados. O câncer aumenta a generalidade do estudo, mas pode ser mais difícil de realizá-lo porque os pacientes são mais difíceis de seguir e aderir ao tratamento. Alguns critérios de exclusão são por considerações éticas, outros pela menor propensão de determinados pacientes em participarem do estudo.

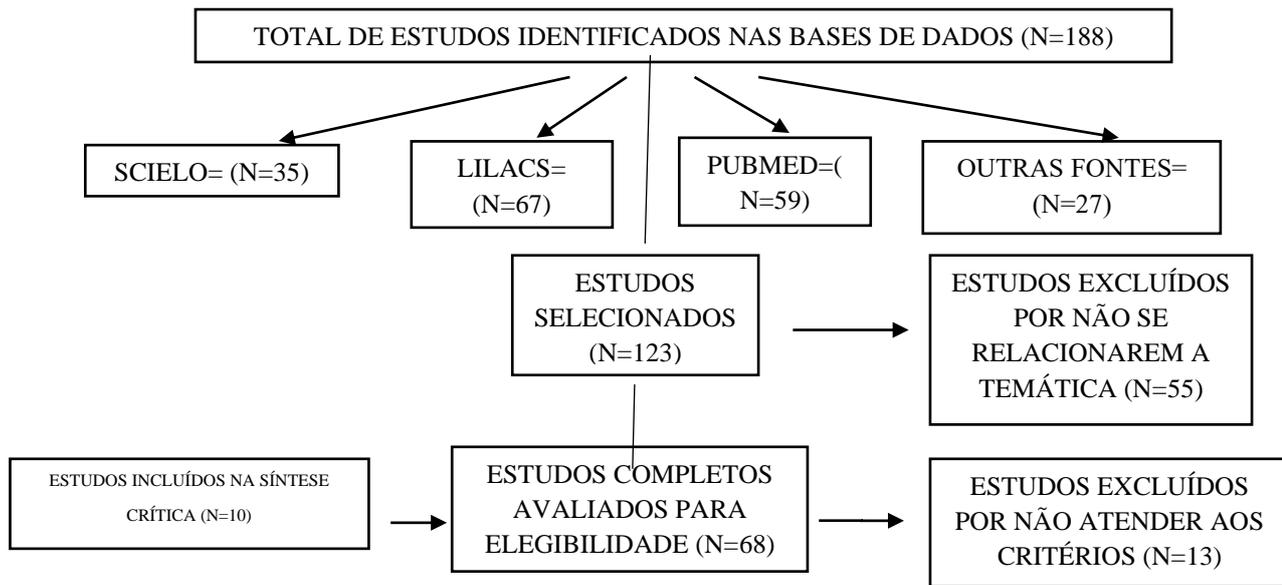
Através da seleção na base de dados, foram sintetizados 10 artigos relevantes para o desenvolvimento desse estudo, demonstrados a partir do ano, autor, título do artigo, base de dados e periódico. Observou-se que a predominância dos artigos foi da base de dados Pubmed (50%), apresentando uma maior predominância de publicação no ano de 2016 (40%), a apresentação dos estudos se deu em ordem crescente, do estudo mais antigo para o mais atual (Quadro 1).

Quadro 1: Síntese dos estudos selecionados.

Ano	Autor	Título Do Artigo	Base De Dados	Periódico
2014	Semba, R. D., Ferrucci, L., Bartali, B., <i>et al.</i>	Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults.	Scielo	JAMA Intern Med
2015	Apostolidou, C., Adamopoulos, K., Iliadis, S., <i>et al.</i>	Alterations of antioxidante statyus in asymptomatic hypercholesterolemic individuals after reverastrol intake.	Pubmed	Int J Food Sci Nutr
2015	Xu. Q., Zong, L., Chen, X., <i>et al.</i>	Resveratrol in the treatment of pancreatic cancer.	Scielo	Ann. NY Acad. Sci.
2016	Barbosa, G. L. R., Pimenta, L. A., & Almeida, S. M.	Micro-CT evaluation of the radioprotective effect of resveratrol on the mandibular incisors of irradiated rats.	Lilacs	Braz Oral Res
2016	Savio, M., Ferraro, D., Maccario, C., <i>et al.</i>	Resveratrol analogue 4,4 - dihydroxy-trans-stilbene potently inhibits cancer invasion and metastasis.	Lilacs	Sci. Rep
2016	Chekalina, N. I., Kazakov, Y. M., Mamontova T. V., <i>et al.</i>	Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease	Pubmed	Wiad Lek
2016	Kim CW, Hwang KA, Kyung- Chul CKC.	Anti- Metastact Potential of resveratrol and its metabolites by the inhibition of epitelial-mesenchymal transition, migration, and invasion of malignant câncer cells.	Pubmed	Phytomedicine
2017	Gong, W. H., Zhao, N. Z. M., Zhang, Y. X., <i>et al.</i>	The inhibitory effect of resveratrol on COX-2 expression in human colorectal câncer: a promising therapeutic strategy.	Pubmed	European Review for medical and Pharmacological Sciences
2017	Xia N, Daiber A, for	Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system.	Lilacs	Br J Pharmacol
2018	Seyyedebrahimi, S., Khodabandehloo, H., Nasli, E. E., <i>et al.</i>	The efects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	Pubmed	Acta Diabetol

Fonte: Autoria própria.

Figura 1: Fluxograma da busca dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

3.1 Resveratrol

A relevância da alimentação para a obtenção da saúde, bem como do tratamento de doenças é reconhecida desde o século V a.C.: Como dizia, o pai da medicina, Hipócrates: "*Que o teu alimento seja o teu remédio e que o teu remédio seja o teu alimento*" (Santana, 2010).

À medida que, os conhecimentos avançam no campo da nutrição se amplia a nossa lucidez em torno dos ensinamentos de Hipócrates que devemos seguir cada vez mais esse aprendizado em uma única direção, como se fosse uma máxima regra de conduta.

Percebe-se que o câncer é um grande empecilho na saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. O crescente aumento na ocorrência do câncer, está envolvido mediante ao envelhecimento da população mundial e com o aumento dos fatores de risco devido as mudanças no estilo de vida. Contudo, dentro dessa ótica observamos que estamos realmente vulneráveis.

3.2 Câncer

Um crescimento anormal de células que forma tumores. Nosso *organismo é formado por uma enorme quantidade de células com funções diferentes e que trabalham de forma organizada*. Em um corpo saudável, *elas crescem, se dividem, morrem e são substituídas de maneira controlada*, em um processo natural chamado divisão celular. Mas *quando essas mesmas células sofrem algum tipo de alteração no DNA e passam a se dividir e se reproduzir de forma descontrolada é que surgem os problemas*. Esse crescimento desenfreado *resulta em um agrupamento de células, que pode causar a origem de uma massa, conhecida popularmente como tumor* (Abrale, 2021).

O estatuto atual do câncer se relaciona diretamente ao incremento de sua incidência e à prevalência nas diversas regiões do país, bem como às tecnologias, às iniciativas médicas e às políticas públicas surgidas para o seu controle. Muitos estudos voltaram-se para esses aspectos, mostrando que, de forma parecida ao ocorrido em outras formações sociais, o envelhecimento da sociedade e a transformação nos hábitos de vida, relacionados ao processo de urbanização, fizeram com que

a doença se tornasse mais presente e visível, fator importante na sua transformação em flagelo social (Pinell, 1992; Pickstone, 2007; Cantor, 2004; Teixeira & Fonseca, 2007).

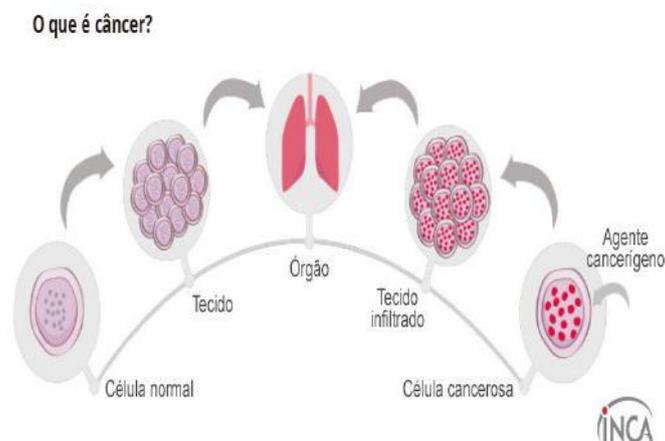
A elaboração de ações integradas entre o Instituto e o Ministério da Saúde e a mobilização em torno da educação sanitária e da detecção precoce colocavam o câncer em um novo patamar de importância. Nesse contexto, as iniciativas nacionais para a detecção de tumores específicos, como o de colo do útero e o de mama, e as ações para o controle do tabaco ganharam maior dimensão, ampliando ainda mais a visibilidade da doença (Teixeira & Fonseca, 2007).

O aumento da frequência do câncer é mais acentuado entre os povos mais civilizados; esse facto pode ser constatado na observação dos seguintes dados: na Inglaterra, em 1911, havia, em cada 15 óbitos, 1 por câncer, em 1926, 1 para cada 8 óbitos; na Alemanha, a letalidade por câncer atinge hoje mais de dez por cento da mortalidade geral; o mesmo aumento se observa na França e na Itália, sendo que, neste país, segundo Lutrario, a mortalidade por câncer, no período de 1887 a 1923, passou de 427 a 714 por milhão de habitantes (Prudente, 1936).

Ser capaz de identificar uma ou várias mutações causadoras do câncer com anos ou décadas de antecedência em relação ao diagnóstico do tumor é algo que abre uma grande margem para melhorias, observa Peter Van Loo, pesquisador do Instituto Francis Crick e coautor de um dos estudos do consórcio, publicado na *Nature* e em outras revistas científicas. “Os tumores com frequência secretam DNA na corrente sanguínea, e isso pode nos ajudar a desenvolver novos métodos de diagnóstico precoce”, diz Van Loo. “Num futuro ainda distante, quase de ficção científica, poderiam ser desenvolvidos tratamentos profiláticos que simplesmente eliminam as células nas quais já vemos mutações causais do câncer (Van Loo, 2020).

O processo natural do corpo humano consiste no funcionamento das células normais responsáveis por formar os tecidos do corpo, na qual se dividem, amadurecem e morrem de maneira ordenada. O desenvolvimento do câncer ocorre quando uma célula anormal sofre uma mutação podendo acarretar danos nos genes celulares, e assim, ao invés de seguir o processo natural de morte, estas células continuam se dividindo de maneira descontrolada formando assim novas células anormais, e eventualmente produzindo células cancerosas. Todo esse processo se dá em uma célula normal tornando-o num tumor maligno que pode levar anos (Guimarães *et al.*, 2020) (Figura 2).

Figura 2: O câncer.



Fonte: INCA (2020).

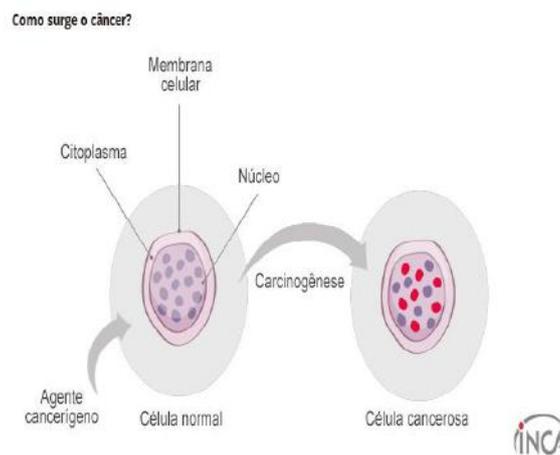
3.2.1 Surgimento do câncer

O câncer se inicia quando as células de algum órgão ou tecido do corpo começam a crescer fora de controle. Esse crescimento é diferente do crescimento celular normal. Em vez de morrer, as células cancerosas continuam crescendo e formando novas células anômalas. As células cancerosas também podem invadir outros tecidos, algo que as células normais não fazem. O crescimento fora de controle e a invasão de outros tecidos é o que torna uma célula em cancerosa (Oncoguia, 2021).

O câncer pode surgir em qualquer parte do corpo. Entretanto, alguns órgãos são mais afetados do que outros; e cada órgão, por sua vez, pode ser acometido por tipos diferenciados de tumor, mais ou menos agressivos (INCA 2000).

O câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas (INCA, 2021) (Figura 3).

Figura 3: Surgimento do câncer.



Fonte: INCA, ago. (2021).

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese e, em geral, acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere-se dando origem a um tumor visível. Os efeitos cumulativos de diferentes agentes cancerígenos ou carcinógenos são os responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor (INCA, 2020).

As células cancerosas costumam se espalhar para outras partes do corpo onde elas começam a crescer e formar novos tumores. Isso acontece quando as células cancerosas entram na corrente sanguínea ou nos vasos linfáticos do corpo. Ao longo do tempo, os tumores irão substituir o tecido normal. Esse processo de disseminação do câncer é denominado metástase (Oncoguia, 2021) (Figura 4).

Figura 4: Câncer de estômago.



Fonte: INCA (2019).

As células que constituem os animais são formadas por três partes: a membrana celular, que é a parte mais externa; o citoplasma (o corpo da célula); e o núcleo, que contém os cromossomos, que, por sua vez, são compostos de genes. Os genes são arquivos que guardam e fornecem instruções para a organização das estruturas, formas e atividades das células no organismo. Toda a informação genética encontra-se inscrita nos genes, numa "memória química" - o ácido desoxirribonucleico (DNA). É através do DNA que os cromossomos passam as informações para o funcionamento da célula (INCA, 2020).

A carcinogênese é determinada pela exposição a esses agentes, em uma dada frequência e em dado período de tempo, e pela interação entre eles. Devem ser consideradas, no entanto, as características individuais, que facilitam ou dificultam a instalação do dano celular. Esse processo é composto por três estágios: (INCA, 2020).

- **Estágio de iniciação:** os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos, que provocam modificações em alguns de seus genes. Nessa fase, as células se encontram geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. Elas encontram-se "preparadas", ou seja, "iniciadas" para a ação de um segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio (INCA, 2020).

- **Estágio de promoção:** as células geneticamente alteradas, ou seja, "iniciadas", sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas (INCA, 2020).

- **Estágio de progressão:** se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio, o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença. Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados agentes oncoaceleradores ou carcinógenos. O fumo é um agente carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese (INCA, 2020).

3.2.2 Fatores de risco

É fundamental a realização de práticas educativas, a respeito dos fatores de risco e da detecção precoce do câncer, tendo grande importância na promoção da saúde individual e coletiva da população, no qual se torna necessário a ampliação e a divulgação de informações a respeito do tema, destacando-se a educação em saúde integrada nas ações da atenção básica. Contribuindo para a participação mais ativa da comunidade e da adesão de um estilo de vida mais saudável. Ainda que nem

todos os fatores de risco possa ocorrer modificações, é essencial que as mulheres recebam informações a respeito dos riscos do qual estão expostas. Sendo assim, as ações de educação em saúde necessitam ser planejada pelos profissionais da atenção básica, com a finalidade de contribuir a adoção de medidas que reduzam os riscos de desenvolvimento do câncer (FACIMED, 2020).

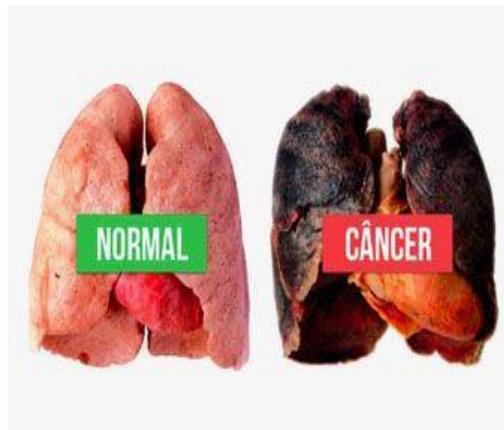
O termo "risco" é usado para definir a chance de uma pessoa sadia, exposta a determinados fatores, ambientais ou hereditários, desenvolver uma doença. Os fatores associados ao aumento do risco de se desenvolver uma doença são chamados fatores de risco (INCA, 2020).

O mesmo fator pode ser de risco para várias doenças – o tabagismo e a obesidade, por exemplo, são fatores de risco para diversos cânceres, além de doenças cardiovasculares e respiratórias (INCA, 2020).

Vários fatores de risco podem estar envolvidos na origem de uma mesma doença. Estudos mostram, por exemplo, a associação entre álcool, tabaco, e o câncer da cavidade oral (INCA, 2020).

No fim do século XX, o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de mortes evitáveis. O tabagismo e a exposição passiva ao tabaco são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão. Cerca de 85% dos casos diagnosticados, o câncer de pulmão está associado ao consumo de derivados de tabaco. Mais de 95% de todos os casos de câncer de pulmão consiste de um dos quatro tipos histológicos mais frequentes: espinocelular (ou escamoso), adenocarcinoma, carcinoma de grandes células ou carcinoma de pequenas células. Entre os tumores primários do pulmão com menor frequência temos sarcomas, tumores com elementos sarcomatóides (câncer de células gigantes, carcinossarcomas, blastoma pulmonar) e outras neoplasias (câncer mucoepidermóide, câncer adenocístico, linfomas e plasmocitoma primários do pulmão) (Camargo, 2019) (Figura 5).

Figura 5: Câncer de pulmão.



Fonte: Medivale (2019).

Nas doenças crônicas, como o câncer, as primeiras manifestações podem surgir após muitos anos de uma exposição única (radiações ionizantes, por exemplo) ou contínua (no caso da radiação solar ou tabagismo) aos fatores de risco. A exposição solar prolongada sem proteção adequada durante a infância pode ser uma das causas do câncer de pele no adulto (INCA, 2020).

Os fatores de risco podem ser encontrados no ambiente físico, herdados ou resultado de hábitos ou costumes próprios de um determinado ambiente social e cultural (INCA, 2020).

Muitos componentes da alimentação têm sido associados com o processo de desenvolvimento do câncer, principalmente câncer de mama, cólon (intestino grosso), reto, próstata, esôfago e estômago (Centro de Combate ao Câncer, 2013).

Há alguns tipos de alimentos que, se consumidos regularmente durante longos períodos, parecem fornecer o tipo de ambiente que uma célula cancerosa necessita para crescer, multiplicar e se disseminar. Esses alimentos devem ser evitados ou ingeridos com moderação (Centro de Combate ao Câncer, 2013).

Nesse grupo estão incluídos os alimentos ricos em gorduras como carnes vermelhas, frituras, molhos com maionese, leite integral e derivados, bacon, presuntos, salsichas, linguiças e mortadelas (Centro de Combate ao Câncer, 2013).

Existem também os alimentos que contêm níveis significativos de agentes cancerígenos, como os nitritos e nitratos. Eles são usados para conservar alguns tipos de alimentos (picles, salsichas, embutidos e alguns tipos de enlatados) que se transformam em nitrosaminas no estômago. Essas substâncias têm potente ação carcinogênica e são responsáveis pelos altos índices de câncer de estômago observados em populações que consomem alimentos com essas características de forma abundante e frequente. Já os defumados e os churrascos são impregnados pelo alcatrão proveniente da fumaça do carvão, substância também encontrada na fumaça do cigarro e que tem conhecida ação carcinogênica (Centro de Combate ao Câncer, 2013).

Quando a carne é assada na churrasqueira elas podem aumentar as chances de câncer nos apreciadores de churrasco. A maioria dessas substâncias tóxicas é formada durante o tratamento térmico do alimento. Um exemplo está no churrasco. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) são formados quando a gordura da carne respinga no carvão por conta do calor. Depois, juntam-se à fumaça e aderem à carne. Estudos indicaram que a ingestão elevada de HPA pode representar riscos à saúde, como o desenvolvimento de câncer (USP, 2016).

As substâncias tóxicas estão presente na forma em que são aplicadas para o preparo do alimento, como a maioria é carcinogênica, associada a fatores tóxicos como, por exemplo, neurotoxicidade, citotoxicidade, entre outros efeitos adversos (USP, 2016).

Uma das maiores causas cancerígenas pelo churrasco, é o câncer de boca, pesquisa foi desenvolvida pelo professor mais conceituados oncologistas do país, o professor Luiz Paulo Kowalski, diretor do departamento de cirurgia de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer A.C. Camargo, de São Paulo, professor da Faculdade de Medicina da USP (Universidade de São Paulo) e uma das maiores autoridades mundiais em câncer de boca, com várias publicações no Exterior (USP, 2016).

As pessoas que consome churrascos ou grelhados, onde existem a presença da fumaça, mais 3 três vezes por semana, correm mais risco com os sintomas cancerígenos (USP, 2016) (Figura 6).

Figura 6: Fumaça do churrasco e o câncer.



Fonte: USP (2016).

A organização mundial da saúde OMS afirma que o consumo excessivo de alimentos embutidos e processados como salsicha, presunto, salame e mortadela aumentam o risco de desenvolvimento de câncer, principalmente o câncer colorretal. Um dos fatores de risco para desenvolver o câncer, através da alimentação, é o alto consumo de alimentos embutidos e

defumados. A organização mundial da saúde OMS afirma que o consumo excessivo de alimentos embutidos e processados como salsicha, presunto, salame e mortadela aumentam o risco de desenvolvimento de câncer, principalmente o câncer colorretal (ONCOCENTRO, 2020).

A substância cancerígena que pode ser gerada com o consumo desses alimentos é a nitrosamina. Essa substância é proveniente do nitrito e nitrato de sódio, existente em grande quantidade nesses alimentos, por meio de um processo chamado nitrosação. Para a Oncocentro a regra é diminuir a quantidade de alimentos embutidos e defumados de sua dieta. O consumo desses alimentos é elevado pela população brasileira. Por isso, vale informar sobre os prejuízos e incentivar a diminuição do consumo. Além deles apresentarem algumas substâncias consideradas cancerígenas, apresentam ainda elevada quantidade de sódio, gordura e conservantes que tendem a prejudicar a saúde da população (ONCOCENTRO, 2020).

O consumo de 50g de alimentos embutidos e defumados aumenta em 18% o risco do desenvolvimento de câncer colorretal, sendo classificados no grupo 1 de evidência de ligação com o câncer, segundo a agência internacional de pesquisa em câncer – IARC (ONCOCENTRO, 2020).

Os alimentos preservados em sal também estão relacionados ao desenvolvimento de câncer de estômago em regiões em que é comum o seu consumo. Exemplos desses alimentos são carne-de-sol, charque e peixes salgados. É interessante observar a quantidade de sódio nas tabelas nutricionais dos produtos antes de comprá-los (Centro de Combate ao Câncer, 2013).

3.2.3 Tipos de câncer

Hoje, o câncer mais frequente no Brasil é o de mama, com 85,6 mil casos, 15,3% do total. O segundo lugar é o de próstata, com 84,9 mil. Mas essa é a doença que mais mata entre os incidentes de câncer, com 30% dos casos (OMS, 2018).

O Câncer de Mama é uma das doenças mais temidas entre as mulheres. O período de diagnóstico e tratamento pode ser traumático para elas. Hábitos saudáveis ajudam na prevenção do câncer de mama, tais como: alimentação, exercícios físicos regulares, não ingerindo cigarro, bebidas alcoólicas moderadas. Os profissionais de saúde, inclusive o enfermeiro, devem estar aptos para dar suporte e orientação a ela e sua família neste momento tão delicado (FAEF, 2019).

De modo geral, para a mulher, o impacto do diagnóstico é centrado em interações, nas visões de mundo e de si mesma, que ela construiu ao longo da vida. Mas a confirmação de uma doença grave e estigmatizada como o câncer de mama é fator desencadeante de sentimentos denotadores do sofrimento de se descobrir com tal doença (Araujo & Fernandes, 2008, p.270).

Existem mais de 200 tipos diferentes de câncer e pode-se desenvolver a doença em qualquer órgão do corpo. Cada órgão é constituído por vários tipos diferentes de células estruturadas em camadas, por exemplo, de tecido epitelial, outra de tecido conjuntivo, glandular, de tecido muscular e assim por diante. Cada tipo de tecido é constituído de tipos específicos de células. O câncer pode se desenvolver a partir de quase qualquer tipo de célula no corpo (ONCOGUIA, 2019).

Com relação ao câncer de mama, com os avanços da técnica de mamografia eles tiveram, nos últimos anos, uma redução de 30%. Atualmente é possível com esse exame, perceber tumores de meio milímetro e, se detectados nesta fase, 90% deles têm possibilidade de cura. Os médicos recomendam que as mulheres devem submeter ao exame de mamografia anualmente ou semestralmente, a partir dos 40 anos, desde que não tenham parentes que tiveram a doença antes da menopausa, que é a fase mais crítica para o surgimento da doença (Brasil Telemedicina, 2015).

Acredita-se que o autoexame das mamas apresenta grande importância frente a detecção precoce de nódulos e/ou cistos mamários, mas ainda sim é discutido se sua realização deve ocorrer de maneira recorrente ou ocasional, sendo constatado em que o câncer de mama é um tumor com alta probabilidade de detecção precoce, torna-se indispensável o desenvolvimento de medidas educativas e promoção da saúde, e na demonstração da técnica correta, objetivando a promoção

do autocuidado, da autonomia e do empoderamento do próprio corpo. É essencial ressaltar que o autoexame das mamas não diagnostica o câncer de mama, mas é uma forma de rastreio, e apesar de ser estimulado o mesmo não pode ser utilizado de forma isolada (Guimarães, 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 2,3 bilhões de pessoas estão com sobrepeso ou obesas. A obesidade atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo e contribuiu para maior prevalência de vários tipos de câncer, dentre eles o tumor de mama. O excesso de peso provoca um estado de inflamação crônica no corpo. Isso ocorre porque o sistema imune se prepara para conter o excesso de gordura. O problema, no entanto, é que esse mecanismo do sistema de defesa do corpo também pode atacar células saudáveis, contribuindo para um crescimento celular desordenado. Ou seja, o câncer.

Além da inflamação crônica, outros processos biológicos explicam a relação entre obesidade e neoplasias: o aumento da secreção de substâncias pró-inflamatórias; o aumento de vasos sanguíneos – utilizados pelos tumores para receberem oxigênio e nutrientes; a mudança na microbiota intestinal e maior secreção de insulina – fatores inflamatórios que podem favorecer a proliferação de células cancerígenas; e elevação dos níveis de hormônios sexuais como o estrogênio, que está associado à maior número de casos de neoplasia (ONCOGUIA, mar. 2021) (Figura 7).

Figura 7: Obesidade e o câncer de mama.



Fonte: ONCOGUIA, mar. (2021).

A próstata é uma glândula única com função secretora presente em homens. O líquido prostático tem pH básico, sendo importante no processo de alcalinização vaginal e conferindo o aspecto leitoso do sêmen e seu odor característico. Além disso, é possível que ela alcalinize os demais líquidos seminais masculinos, melhorando o desempenho de mobilidade do espermatozoide (Hall, 2011; Silverthorn, 2010).

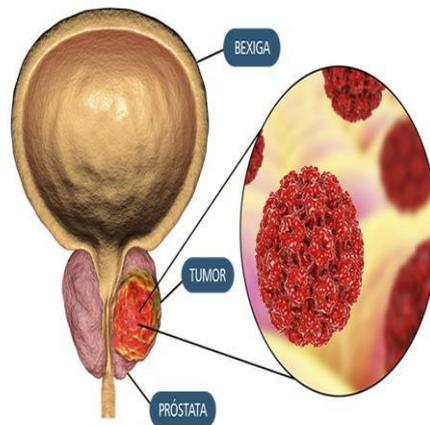
A próstata fica em posição imediatamente anterior ao reto, justificando o exame de toque retal como uma forma de avaliação prostática. De uma maneira geral, as dimensões da próstata são de 3cm de comprimento, 4cm de largura e 2cm de profundidade anteroposterior – classicamente mencionada como tamanho de uma “noz”. O tamanho médio aos 20 anos de idade da próstata é de 20g e há um crescimento de 0,4g/ano a partir dos 30 anos (Berman, 2012).

O toque retal para diagnóstico de câncer de próstata deve ser feito preferencialmente pelo médico urologista. Ao realizar o exame, o médico tenta definir algumas características da próstata: tamanho, consistência, superfície, forma, limites e sensibilidade. Isso permite que ele defina se há algum problema e estabeleça o próximo passo. Em geral, alterações no toque retal com PSA maior que 3ng/ml já são suficientes para indicação de biópsia (Eifler, 2014; Loeb, 2012).

O ultrassom via abdominal é o exame mais utilizado como primeira escolha para avaliação prostática. O ultrassom transretal, apesar de fornecer informações mais precisas, acaba sendo realizado apenas quando há necessidade de biópsias. Entretanto, novos estudos têm indicado que a ressonância magnética possui melhores resultados do que os exames ultrassonográficos, ainda que seja pouco utilizada devido ao seu alto custo e baixa disponibilidade (Trabulsi, 2012).

O diagnóstico confirmatório de câncer de próstata é feito a partir da biópsia guiada pelo ultrassom transretal. São retirados 12 “pedaços” da próstata para avaliação. Um médico patologista avalia o tecido (com as células) e define se é aquilo é normal, se é benigno ou se é canceroso. Caso seja câncer, o patologista expressa o laudo na chamada Graduação Histológica do Sistema de Gleason. De maneira simplificada, ele avalia duas áreas mais frequentes do tumor dando um número de 1 a 5 para cada uma delas (sendo o 1 o menos agressivo e o 5 mais agressivo) (Loeb, 2012) (Figura 8).

Figura 8: Câncer de próstata.

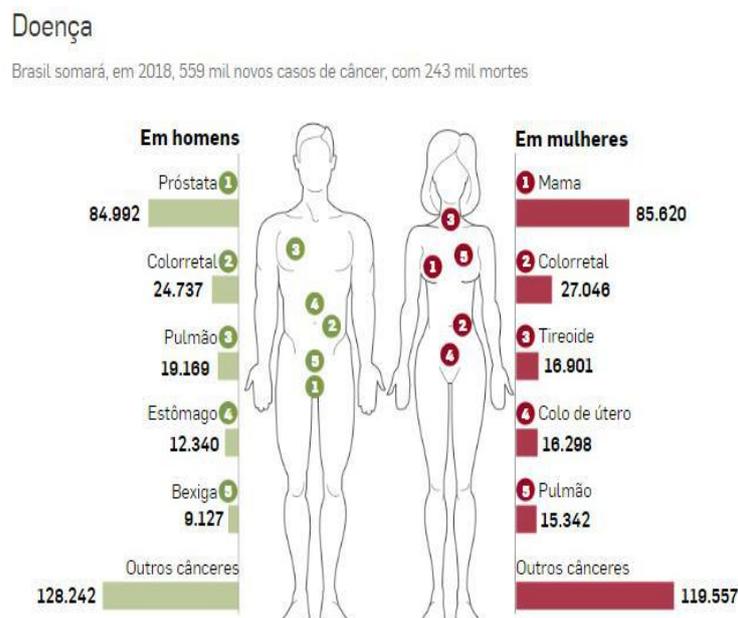


Fonte: RSAÚDE (2019).

De acordo com o levantamento, um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres desenvolverão ter câncer durante suas vidas. A taxa de mortalidade é elevada. Um em cada oito homens e uma em cada onze mulheres morrerão pela doença (OMS, 2018).

Segundo informações divulgadas pelo Instituto Nacional de Câncer INCA, estão previstos cerca de 600 mil novos casos da doença no Brasil, no biênio 2018-2019, dentre os quais os cânceres de próstata e o de mama estarão entre os de maior incidência (INCA, 2019) (Figura 9).

Figura 9: Tipos de câncer.



Fonte: OMS (2018).

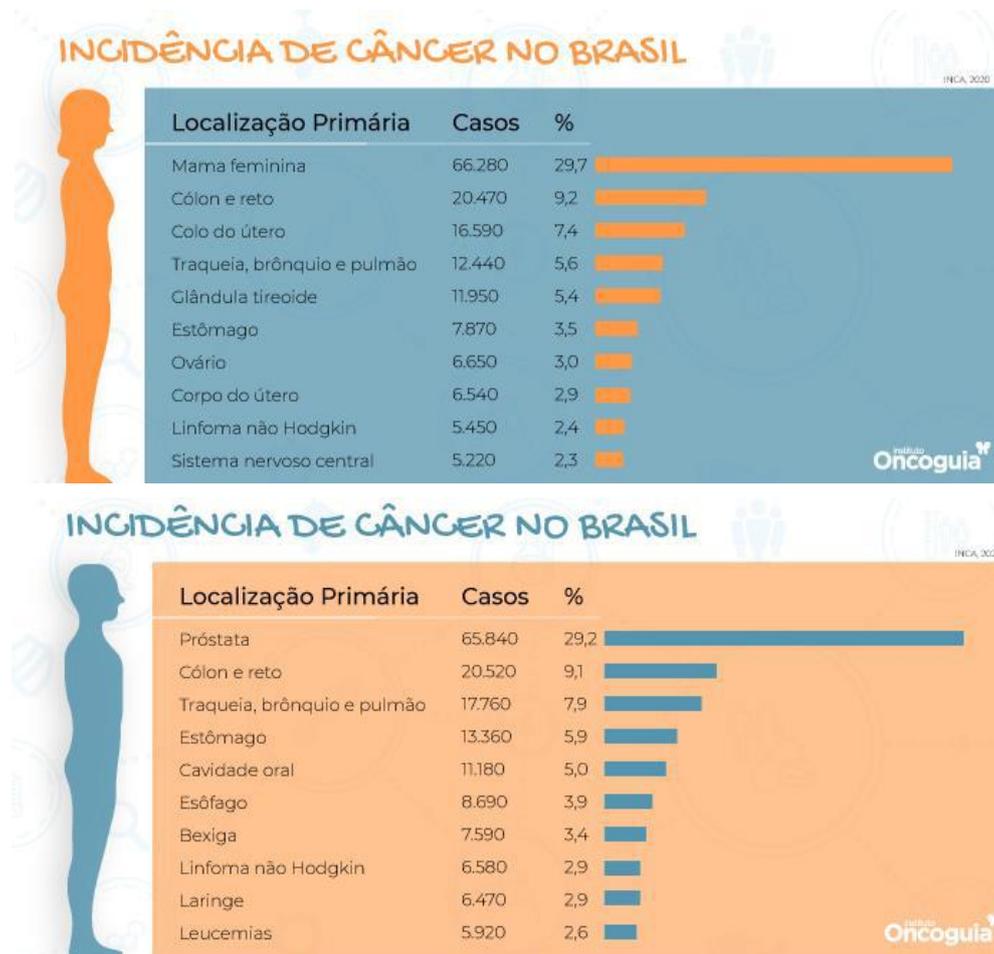
Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Por exemplo, existem diversos tipos de câncer de pele porque a pele é formada por mais de um tipo de células. Se o câncer tem início em tecido de revestimento, como pele ou mucosas, ele é denominado carcinoma (tipo raro nas crianças); se começar em tecidos conjuntivos, como ossos, músculos ou cartilagem, é chamado de sarcoma (tipo mais comum em crianças) (Fundação Sara, 2020).

O Brasil deverá registrar 625 mil novos casos de câncer para cada ano do triênio 2020/2022, segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer). Se descontados os casos de câncer de pele não melanoma, serão 450 mil novos registros da doença para cada ano. O cálculo global corrigido para o sub-registro, segundo Mathers *et al.*, (2003), aponta a ocorrência de 685 mil casos novos (ONCOGUIA, 2021).

O câncer de pele não melanoma é o mais incidente no país, com 177 mil novos casos estimados. Ele corresponderá a 27,1% do total de casos de câncer em homens e 29,5% em mulheres (ONCOGUIA, 2020).

Considerando-se todos os demais tipos de câncer, os mais frequentes na população serão mama e próstata (66 mil casos cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil) (ONCOGUIA, 2020) (Figura 10).

Figura 10: A) Estimativas de câncer em mulheres 2020/22; B) Estimativas de câncer em homem 2020/2022.



Fonte: Instituto Nacional de Câncer (2020).

Por gênero, os tipos de câncer mais comuns em homens são próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,1%) e cavidade oral (5%). Nas mulheres, o câncer de mama lidera (29,7%), seguido por cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%) (ONCOGUIA, 2020).

3.2.4 Sinais e sintomas do câncer

O câncer pode causar muitos sintomas diferentes, uns sutis e outros mais óbvios. Alguns sintomas aparecem precocemente no decorrer do câncer, como um caroço indolor na mama e, portanto, são importantes sinais de alerta que o profissional da saúde deve avaliar. Outros sintomas, tais como perda de peso e febre, se desenvolvem apenas depois da progressão do câncer. Ainda outros sintomas, como mudança nos hábitos de evacuação, sangue nas fezes ou dificuldade de engolir, são sinais de câncer em locais específicos do corpo (Robert Peter Gale, 2020).

Como a cura do câncer é mais provável se estiver menos avançado no início do tratamento, é vital descobri-lo cedo. Alguns sintomas podem ser um alerta precoce de câncer e devem, portanto, levar uma pessoa a consultar um médico. Felizmente, a maioria desses sintomas costuma ser causada por distúrbios menos graves. Contudo, o aparecimento de qualquer sinal de câncer não deve ser ignorado. Alguns sinais de alerta para câncer são gerais. Ou seja, alterações pouco exatas que não ajudam a determinar o câncer em particular. Ainda assim, a sua presença pode levar os médicos a realizar exames físicos e testes laboratoriais necessários para excluir ou confirmar um diagnóstico. Outros sintomas são muito mais específicos e guiam os médicos até um tipo de câncer ou a uma localização em particular (Robert Peter Gale, 2020).

Os sinais de alerta de um possível câncer incluem os seguintes:

- Perda de peso inexplicável
- Cansaço
- Suores noturnos
- Perda de apetite
- Dor nova e persistente
- Enjoos e vômitos frequentes
- Sangue na urina
- Sangue nas fezes (visível ou detectável através de testes específicos)
- Alteração recente dos hábitos intestinais (constipação ou diarreia)
- Febre recorrente
- Tosse crônica
- Alterações no tamanho ou na cor de um sinal ou alterações em uma ulceração cutânea que não cicatriza
- Aumento dos linfonodos
- Uma ferida que não cicatriza
- Um crescimento ou mancha na pele que cresce ou muda de aparência

(Robert Peter Gale, 2020)

3.2.5 Tratamento do câncer

O tratamento do câncer pode ser feito através de cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade (INCA, 2020).

O tratamento do câncer dependerá do tipo de tumor que a pessoa apresenta e também do estágio de desenvolvimento da doença. De uma maneira geral, os principais tipos são:

- **Quimioterapia:** O paciente recebe medicamentos que visam destruir o tumor. Esses medicamentos podem ser administrados de diferentes formas, mas a principal delas é a aplicação intravenosa (na veia).
- **Radioterapia:** Baseia-se no uso de radiações ionizantes, que destruirão o tumor ou então impedirão que suas células aumentem.

- **Cirurgia:** O paciente com câncer será submetido a um procedimento cirúrgico baseado na retirada do tumor do corpo.
- **Transplante de medula óssea:** É voltado aos pacientes que apresentam doenças que afetam as células do sangue. Nesse procedimento ocorre a transferência de células normais de medula óssea para o paciente, a fim de que ocorra a substituição da medula óssea doente.

Não podemos esquecer-nos ainda dos chamados cuidados paliativos. Esses cuidados são oferecidos a pacientes para os quais já não é possível garantir a cura da doença. Esses cuidados visam, principalmente, garantir uma melhor qualidade de vida e aliviar o sofrimento que pode ser ocasionado pela doença (INCA, 2019).

3.3 Produtos naturais no tratamento no campo da oncologia

De acordo com Cragg & Newman (2000), dos 140 agentes antitumorais 10 disponíveis no mercado desde a década de 40, mais de 60% foram oriundos de compostos naturais.

A pesquisa de produtos naturais no campo da oncologia apresentou avanços nos últimos anos, proporcionando a descoberta de diversas substâncias antineoplásicas que foram empregadas no tratamento do câncer (Costa-Lotufo *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2018).

3.3.1 Uva

A uva é uma fruta reconhecidamente benéfica para nosso organismo, especialmente por conter substâncias antioxidantes. Agora, cientistas brasileiros descobriram que ela também ajuda no combate ao câncer. Segundo os pesquisadores, o resveratrol, composto bioativo presente na uva, pode prevenir as mutações na proteína p53, uma estrutura presente em cerca de 60% dos tumores. As descobertas foram publicadas na revista científica *Oncotarget* e devem ajudar no desenvolvimento de medicamentos mais eficientes no tratamento do câncer (Jerson, 2012).

É uma das frutas que apresentam maiores fontes de compostos fenólicos, e pode ser consumida in natura ou a partir de seus derivados. As formas de cultivo que determinam as diferentes características, tanto de sabor quanto de coloração. Os polifenóis presentes na fruta estão associados às diferenças encontradas entre os tipos de uva (Abe, 2007).

O cultivo das uvas comparado às demais frutas é um dos mais importantes, apresentando produção de mais de 60 milhões de toneladas do fruto por ano (Mello, 2012)

3.3.2 Bagaço de uva: Embrapa pesquisa usos para resíduo nobre

O processo de aproveitamento integral da uva pode ser implantado na linha de produção industrial com equipamentos simples e de baixo custo. Inclui em sua primeira etapa a extração de compostos antioxidantes (compostos fenólicos incluindo as antocianinas) da casca da uva, sem as sementes (Embrapa, 2018).

Como a presença desses compostos é abundante, esse processo resulta em ingredientes funcionais e corantes naturais de alta qualidade. Em seguida, pode se realizar um processo simples de extração aquosa a quente de fibras alimentares, que ainda carregam compostos antioxidantes em sua estrutura, resultando em um ingrediente rico em fibras antioxidantes (Embrapa, 2018).

Da semente da uva, é extraído um óleo de grande valor cosmético. A torta restante, rica em lignina, pode ser utilizada na fabricação de mobiliários ou na geração de energia e, embora possua um menor teor de fibras, pode ainda ser submetida a uma extração aquosa para obtenção de extratos ricos em fibras alimentares nobres e compostos fenólicos. Para os testes, a equipe de pesquisa da Embrapa realizou diversas análises para garantir a segurança do consumo dos bagaços de uva e seus coprodutos (Embrapa, 2018).

Na produção da indústria o bagaço é o principal tipo de resíduo, representando entre 20% e 30% do peso de toda uva processada. É um subproduto importante, rico em fibras alimentares e com uma relevante concentração de compostos antioxidantes, que combatem os radicais livres do organismo, prevenindo o envelhecimento e o surgimento de inúmeras doenças crônicas e degenerativas (Embrapa, 2018).

Atualmente no Brasil a área de cultivo com videiras apresenta mais de 80 mil hectares, sendo além do Rio Grande do Sul, os estados de São Paulo, Pernambuco, a produção de vinhos, sucos e derivados (Mello, 2012).

De acordo com a União Brasileira de Vitivinicultura (Uvibra), a produção do suco de uva no ano de 2014 foi de 122.866.288, superando a produção no ano anterior (2013) que foi de 110.861.991 (UVIBRA, 2015).

O suco de uva pode ser estabilizado, concentrado e armazenado para reconstituí-lo e embalá-lo posteriormente. Neste caso pode-se elaborar um suco mais parecido ao longo dos anos. Outra característica importante é que o suco, assim como o vinho, pode ser tinto (integral), rose ou branco (UVIBRA, 2015).

O suco de uva é considerado uma bebida diferente, tanto sob o aspecto energético quanto nutricional. Em outros países se utiliza a expressão *not from concentrated*, ou seja, não proveniente de suco concentrado: este é o suco integral. Os demais são o *from concentrated*, ou seja, feitos a partir de suco concentrado. Existe uma exceção prevista na Portaria do Ministério da Agricultura n. 001/1987 que permite a adição de conservantes a estes produtos, mas neste caso isso deverá estar expresso nos ingredientes do suco de uva integral (UVIBRA, 2015).

Uva pode ser usada no combate ao câncer de mama e pulmão. De fato, estudos vêm mostrando os benefícios de uma substância presente na uva – o resveratrol – no combate ao envelhecimento e até doenças como diabetes e câncer (FAPEAM, 2012).

A casca dessa fruta, assim como a de outras frutas nas cores roxo e vermelho-escuro, é rica em resveratrol, substância essa capaz de impedir a formação de tumores no estômago, fígado, mamas e sistema linfático (ONCOSUL, 2020).

Nos casos em que já há o câncer, o resveratrol pode diminuir o crescimento do tumor e capaz até de matar as células cancerosas, tanto que após estudos ele é estudado como uma alternativa possível para o tratamento de tumores que não respondem às terapias comuns (ONCOSUL, 2020).

As uvas contêm vitaminas C, do complexo B, ferro, cálcio e potássio que trazem uma série de diversos benefícios à saúde. É considerada uma ótima opção para um lanche da manhã ou da tarde, evitando o consumo de alimentos industrializados nestes intervalos. Isso porque é rico em glicose e frutose, o que garante bastante energia. Apesar de muito doce, os diabéticos podem comer uvas com moderação porque sua fibra evita picos de açúcar no sangue (SPDM, 2017).

Coincidentemente, as uvas são conhecidas por seu papel na proteção desse órgão. “Rica em antioxidantes, a uva contém uma substância muito importante chamada resveratrol, que ajuda a prevenir doenças do sistema cardiovascular. Os antioxidantes ajudam a diminuir a oxidação do colesterol ruim, o LDL, diminuindo o risco de aterosclerose”, explica a nutricionista. Além de ser um ótimo regulador de colesterol, comer uvas diariamente também ajuda na estabilização da pressão arterial, reduzindo assim, os níveis de oxidantes, melhorando a vasodilatação, regulando a agregação plaquetária, prevenindo a trombose, melhorando as inflamações e reduzindo os riscos de ataque cardíaco (SPDM, 2017).

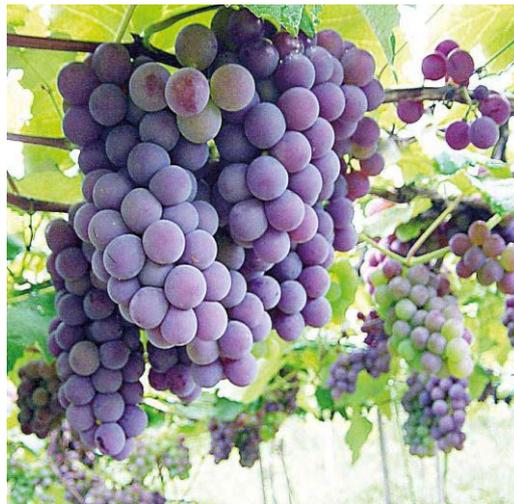
Embora tenha um alto teor antioxidante, a uva também é considerada uma fruta anticancerígena, principalmente graças ao resveratrol. Combatendo os radicais livres, os antioxidantes presentes nas uvas também ajudam na redução do processo de envelhecimento prematuro. Estudos recentes, sugerem que esta substância também pode combater doenças neurodegenerativas, como por exemplo, a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson (SPDM, 2017).

“As uvas roxas por conterem uma grande quantidade de fibras devem prevenir a prisão de ventre e a prisão de ventre”, enfatizou o especialista. Eles também possuem diversas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas, que também ajudam no fortalecimento do sistema imunológico. Alguns dos mais famosos são Nacional, Itália, Cabernet Sauvignon, usado

como base para diversos vinhos tintos franceses, Merlot, Niagara Rosada, mais consumidos no Brasil, Thompson e Chardonnay. Sendo muitos deles, consumidos de diversas formas, como por exemplo, na forma de sucos, geleias ou álcool. Sempre visando o consumo moderados destes produtos (SPDM, 2017).

Quando se fala em armazenamento, a melhor forma de guardar estes produtos seria no refrigerador, lavando bem e sempre procurando alimentos com qualidade antes de consumi-los. Lembrando que todos esses benefícios também estão presentes tanto no interior do fruto, quanto na casca (SPDM, 2017) (Figura 11).

Figura 11: Uva Fonte: Embrapa, 2018.



Fonte: Embrapa (2018).

Passas são um dos alimentos mais presentes da mesa nas ceias de final de ano. O clássico arroz com passas agrada e desagrada o paladar, mas acredite: as passas são alimentos extremamente ricos em nutrientes e benéficos a saúde. As passas nada mais são do que passas normais e é por isso que os nutrientes são mais concentrados. Também oferecem benefícios a saúde bucal, contendo uma substância chamada ácido oleânico, que combate a cárie dentária e previne o crescimento de bactérias que podem ocasionar outras doenças (SPDM, 2017).

Também são uma ótima fonte de cálcio e contendo um micronutriente demonizado boro, que auxilia na absorção de cálcio, o que é de grande benefício para os ossos. Podendo ser uma ótima opção de sobremesa ao mesmo tempo em que fornecem energia a quem está ingerindo (SPDM, 2017).

3.3.3 Molécula encontrada na uva pode impedir proliferação de células tumorais

O resveratrol é um polifenol que pode ser encontrado principalmente nas sementes de uvas, na película das uvas pretas e no vinho tinto. E também é encontrada na pele do amendoim. Foi descoberto em pesquisa na PUCRS que a raiz de uma hortaliça chamada azeda possui cem vezes mais resveratrol do que o suco de uva ou o vinho. Quanto mais intensa for a cor, quer do vinho quer das uvas, tanto maior o seu conteúdo em polifenóis. Além do resveratrol, existem outros polifenóis com interesse para a saúde humana tais como: os taninos, flavonas e os ácidos fenólicos (PUCRS, 2007).

Estudos parecem indicar que o resveratrol pode ajudar a diminuir os níveis de lipoproteínas de baixa densidade, também conhecidas como colesterol LDL e aumentar os níveis de lipoproteínas de alta densidade, o colesterol HDL. (O LDL, principalmente no seu estado oxidado, pode acumular-se nas paredes dos vasos sanguíneos, levando à formação de placas de ateroma. Essas placas dão origem à aterosclerose, que causa a obstrução dos vasos sanguíneos) (PUCRS, 2007).

O resveratrol favorece a produção, pelo fígado, de HDL; e a redução da produção de LDL, e ainda impede a oxidação do LDL circulante. Tem, assim, importância na redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como o infarto do miocárdio (PUCRS, 2007).

Estudos parecem indicar também um efeito benéfico do resveratrol na prevenção do câncer / cancro, pela sua capacidade de conter a proliferação de células tumorais, através da inibição da proteína NF Kappa B, está envolvida na regulação da proliferação celular (PUCRS, 2007).

O resveratrol tem sido amplamente explorado por sua ação anticancerígena, anti-inflamatória, cardioprotetora, neuro protetora e efeitos antidiabéticos indicada por diversos estudos (Kim et al., 2007; Thuc et al., 2012).

Em ensaio clínico, Zhu e colaboradores (2012) demonstraram o papel quimiopreventivo do resveratrol, após a administração de 50 mg do composto bioativo por 12 semanas, em mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama, pois ocorreu redução da metilação do gene de supressão tumoral RASSF-1 e da expressão de prostaglandina PGE2 na mama, responsável pela proliferação celular. Gomes e colaboradores (2019) descreveram o papel do resveratrol na síntese de lipídios em células de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231. Os dados demonstraram um aumento de ácidos graxos após 24 horas de tratamento com resveratrol, além do aumento da expressão de proteínas flotilina-1 e flotilina-2 nos lipid rafts (micro domínios lipídicos de membrana). Além disso, resveratrol foi capaz de modular enzimas envolvidas no metabolismo lipídico nas mesmas linhagens celulares de mama descritas anteriormente (Gomes et al., 2020).

São diversos os alvos moleculares no câncer de mama descritos para os compostos obtidos de origem natural. O resveratrol é um polifenol presente principalmente nas sementes de uvas, na película das uvas pretas e no vinho tinto (Pirola & Fröjdö, 2008).

Também apresenta importante papel na regulação de múltiplas vias de transdução de sinal envolvidas em todas as fases da carcinogênese (Ferraz da Costa *et al.*, 2017).

Há alguns anos, cientistas de todo o mundo estudam o resveratrol como ferramenta de combate ao câncer. Em alguns experimentos, a introdução da substância em células cancerosas levava à morte do tumor, em outros não. Uma das razões por trás disso foi agora revelada por pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ (UFRJ, 2012).

A resposta está no papel da proteína antitumoral p53. Presente normalmente em nossas células, ela evita a disseminação de tumores ao promover a morte de células que apresentam potencial para se tornarem malignas. Sempre que uma célula saudável está sob risco de sofrer alterações em seu DNA que podem levar a um câncer, a p53 é ativada (UFRJ, 2012).

Os pesquisadores fizeram testes usando o resveratrol em células de câncer de pulmão e mama. Um grupo de células cancerosas usadas no experimento tinha a proteína antitumoral p53 e outro grupo era de células que não produzem a proteína. Eles observaram que nas células com a p53 o resveratrol mostrou bons resultados, eliminando o câncer. Já as células sem a proteína se mostraram mais resistentes à substância (UFRJ, 2012).

Vários estudos mostraram que os efeitos anticancerígenos, anti-inflamatórios, cardioprotetores, neuro protetores e antidiabéticos do resveratrol foram amplamente explorados (Kim *et al.*, 2007; Thuc *et al.*, 2012).

O potencial anticancerígeno do resveratrol decorre de sua capacidade de interromper a proliferação de células tumorais, restaurar a apoptose e regular a expressão de oncogenes específicos. Além disso, previne a ativação de pró-carcinógenos, inibindo uma cascata de eventos necessários para o desenvolvimento do tumor (Hsieh & Wu, 2010).

Devido às variações nas concentrações de resveratrol nas plantas, é difícil prever a quantidade exata de resveratrol, pois sua biossíntese pode ser afetada por uma variedade de fatores. Considerando esse fato, a maioria dos estudos tem complementado o resveratrol por meio de cápsulas e comprimidos, pois muitas vezes é impossível fornecer a quantidade ideal na dieta, levando à necessidade de suplementação (Matos *et al.*, 2012; Chang et al., 2015; Leal *et al.*, 2017) (Figura 12).

Figura 12: Uva e resveratrol um novo olhar na ciência.



Fonte: SPDM (2017).

O resveratrol é um fitoquímico derivado de plantas pertencente à família Stilbenoid estilbenoid, encontrado em uvas, amendoim, plantas medicinais e vinho. Este ingrediente é amplamente explorado por seus efeitos anticancerígenos, anti-inflamatórios, cardioprotetores, neuro protetores e antidiabéticos (UFMGs, 2018).

4. Conclusão

Sendo assim, nota-se que cada ser humano é único, singular e responde de uma forma, temos as nossas especificidades que nos distingue um do outro. Às vezes, um tratamento é bem acolhido e surte efeito somente pra alguns. Mas esperamos que as terapêuticas que surgiram no decorrer da pesquisa o real sucesso no tratamento do câncer. Sabemos que, através dos estudos com RESV nesse contexto ele é um forte aliado a desempenhar um papel de protagonista no que se refere a propiciar um novo caminho de conhecimento e eficácia em prol da terapia oncológica.

Referências

- Abbas, A. K., *et al.* (1994). Cellular and molecular immunology. 2nd. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 356-375.
- Aires, V., Limagne, E., Cotte, A.K., Latruffe, N., Ghiringhelli, F., & Delmas, D. (2013). Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death. *Mol. Nutr. Food Res.* 57, 1170–1181.
- Aggarwal, B. B., Bhardwaj, A., Aggarwal, R. S., Seeram, N. P., Shishodia, S., & Takada Y. (2004). Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 24(5), 2783-840.
- Alves, L. C. A. (2015). O resveratrol como molécula antienvhecimento. 69f. Dissertação Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde de Lisboa, Lisboa.
- Anton, S. D., Embry, C., Marsiske, M., Lu, X., Doss, H., Leeuwenburgh, C., *et al.* (2014). Safety and metabolic outcomes of resveratrol supplementation in older adults: results of a twelve-week, placebo-controlled pilot study. *Exp Gerontol*, 57, 181-7. 48.
- Antunes, L. M. G., & Araújo, M. C. P. (2000). Mutagenicidade e antimutagenicidade dos principais corantes para alimentos. *Revista de Nutrição*, 13(2), 81-8.
- Apostolidou, C., Adamopoulos, K., Iliadis, S., & Kourtidou-Papadeli, C. (2015). Alterations of antioxidant status in asymptomatic hypercholesterolemic individuals after resveratrol intake. *Int J Food Sci Nutr*, 67(5), 541-52. 45.
- Barbosa, G. L. R., Pimenta, L. A., & Almeida, S. M. (2016). Micro-CT evaluation of the radioprotective effect of resveratrol on the mandibular incisors of irradiated rats. *Braz Oral Res*, 30(1).
- Barbosa, K. B. F., *et al.* (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, 23(4), 629-643.
- Barreiros, S. B. L. A., David, M. J., & David, P. J. (2006). Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, 29(1), 113-223.
- Bo, S., Ciccone, G., Castiglione, A., Gambino, R., De Michieli, F., Villois, P., *et al.* (2013). Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Curr Med Chem*, 20(10), 1323-1331. 44.
- Brasil. (2016). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa de incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>.

- Chapman, M. J. (2006). Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease, *Pharmacol Ther.* 111(3), 893-908. 49.
- Chekalina, N. I., Kazakov, Y. M., Mamontova, T. V., Vesnina, L. E., Kaidashev, I. P. (2016). Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*, 69(3 pt 2), 479-83.
- Cottart, C. H., Nivet-Antoine, V., Laguillier-Morizot, C., & Beaudeau, J. L. (2010). Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 54, 7–16.
- Cross, A. J., Boca, S., Freedman, N.D., Caporaso, N. E., Huang, W. Y., Sinha, R., Sampson, J. N., Moore, S. C. (2014). Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*, 35:1516–1522.
- Cullen, J. P., Morrow, D., Jin, Y., et al. (2007). O resveratrol inibe a expressão e a atividade de ligação do receptor quimiotático de proteína monócito-1, CCR2, em monócitos THP-1. Aterosclerose.
- Dash, S., Xiao, C., Morgantini, C., Szeto, L., Lewis, G. F. (2013). High-dose resveratrol treatment for 2 weeks inhibits intestinal and hepatic lipoprotein production in overweight/obese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 33(12), 2895-901. 47.
- Delmas, D., Rébé, C., Lacour, S., et al. (2003). Resveratrol-induced Apoptosis Is Associated with Fas Redistribution in the Rafts and the Formation of a Death-inducing Signaling Complex in Colon Cancer Cells. *The Journal Of Biological Chemistry.* 278(42), 41482–41490.
- Devita, Jr., Vincent, T., Hellman, Samuel, & Rosenberg, S. A. (2005). Cancer: principles and practice of oncology. 7. ed. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 3120.
- Dornas, W. C., Oliveira, T. T. D., Rodrigues-Das-Dores, R. G., Santos, A. F. D., & Nagem, T. J. (2009). Flavonoides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 28(3), 41-249.
- Frampton, G., Lazcano, E., Huang L., Mohamad, A., & Demorrow S. (2010). Resveratrol enhances the sensitivity of cholangiocarcinoma to chemotherapeutic agents. *LabInvest. Sep*; 90(9), 1325–1338.
- Fujitak, K., Otani, H., Jo, F., Jo, H., Nomura, E., Iwasaki, M., et al. (2011). Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutr Res.* 31(11), 842-7. 33.
- Gong, W. H., Zhao, N, Z. M., Zhang, Y. X., Zhang, L., & Yan, J. B. (2017). The inhibitory effect of resveratrol on COX-2 expression in human colorectal cancer: a promising therapeutic strategy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21, 1136-1143.
- Guyton, A.C., & Hall, J.E. (2011). Tratado de Fisiologia Médica. (12a ed.), *Elsevier*, 1216.
- Harper, C. E., Patel, B. B. J., Wang, et al. (2007). O resveratrol suprime a progressão do câncer de próstata em camundongos transgênicos. *Carcinogênese*.
- Howells, L. M., Berry, D. P., Elliott, P. J., Jacobson, E. W., Hoffmann, E., Hegarty, B., et al. (2011). Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases – safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4(9):1419-25. 31.
- Hsieh, T.C., & Wu, J. M. (2010). Resveratrol: Biological and pharmaceutical properties as anticancer molecule. *Biofactors*, 36(5), 360-9.
- Joseph, A., David, A. (2006). Sinclair. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature reviews | drug discovery.* 493-506.
- Kay, C. D. (2010). The future of flavonoid research. *Br J Nutr.* 104(S3), S91-S95. 52.
- Kitada, M., Kume, S., Imaizumi, N., & Koya, D. (2011). Resveratrol improves oxidative stress and protects against diabetic nephropathy through normalization of Mn-SOD dysfunction in AMPK/ SIRT1-independent pathway. *Diabetes*, 60, 634-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0386>.
- Kroon, P.A., Iyer, A., Chunduri, P., Chan, V., & Brown, L. (2010). The cardiovascular nutraceutical pharmacology of resveratrol: pharmacokinetics, molecular mechanisms and therapeutic potential. *Curr. Med. Chem.* 17, 2442–2455.
- Lagouge, M., Argmann, C., Gerhart-Hines, Z., et al. (2006). O resveratrol melhora a função mitocondrial e protege contra doenças metabólicas ativando SIRT1 e PGC-1alfa. *Célula*.
- Leal, B. J., Carvalho, O. F., Gonçalves, C. D., Leal, B. J., Silva, L. C. D., Junior, C. C. L., & Hoefel, L. A. (2017). Resveratrol: Composição Química e seus Benefícios a Saúde. *Revista Brasileira de Obesidade Nutrição e Emagrecimento*, 11(67), 620-629.
- Li, W., Ma, J., Ma, Q., Li, B., Han, L., Liu, J., Xu, Q., Duan, W., Yu, S., Wang, F., & Wu, E. (2013). Resveratrol inhibits the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via suppression of the PI-3K/Akt/NF-kappaB pathway. *Curr. Med. Chem.* 20, 4185–4194.
- Lin, H.Y., Shih, A., Davis, F.B., Tang, H.Y., Martino, L.J., Bennett, J.A., & Davis, P.J. (2002). Resveratrol induced serine phosphorylation of p53 causes apoptosis in a mutant p53 prostate cancer cell line. *J. Urol.* 168, 748–755.
- Liu, B. L., Zhang, X., Zhang, W., & Zhen, H. N. (2007). New enlightenment of French paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer Biol Ther.* 6 (12), 1833-36.
- Magyar, K., Halmosi, R., Palfi, A., Feher, G., Czopf, L., Fulop, A., et al. (2012). Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 50(3), 179-87.
- Matos, S. R., Baroncini, V. A. L., Prêcoma, B. L., Winter, G., Caron, L. H. P., Kaiber, F., & Prêcoma, B.D. (2012). Resveratrol provoca efeitos antiaterogênicos em modelo animal de aterosclerose. *Sociedade Brasileira de Cardiologia, Curitiba*, 98(2), 136142.

- Ndiaye, M., Kumar, R., & Ahmad, N. (2011). Resveratrol in cancer management: where are we and where we go from here. *Ann. NY Acad. Sci.* 1215, 144–149.
- Langcake, P., & Pryce, R. J. (1977). The production of resveratrol and the viniferins by grapevines in response to ultraviolet radiation. *Phytochemistry*. 16(8), 1193-96.
- Perovano, D. G. (2014). Manual de Metodologia Científica. Paraná: Editora Juruá
- Poulsen M, M., Vestergaard, P. F., Clasen, B. F., Radko, Y., Christensen, L. P., Stodkilde-Jorgensen, H., et al. (2013). High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes*. 62(4), 1186-95. 32.
- Queimaduras, J., Yokota, T., Ashihara, H., Lean M. E., Crozier, A. (2002). Alimentos vegetais e fontes herbáceas de resveratrol. *J Agric Food Chem*.
- Saiko, P., Szakmary, A., Jaeger, W., & Szekeres, T. (2008). Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad. *Mutat. Res.* 658, 68–94.
- Sautter, C. K., Denardin, S., Alves, A. O., Mallmann, C. A., Penna, N. G., & Hecktheuer, L. H. (2005). Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, Campinas, 25(3), 437-442.
- Savio, M., Ferraro, D., Maccario, C., Vaccarone, R., Jensen, L.D., Corana, F., Mannucci, B., Bianchi, L., Cao, Y., & Stivala, L.A. (2016). Resveratrol analogue 4,4 - dihydroxy-trans-stilbene potently inhibits cancer invasion and metastasis. *Sci. Rep.* 6, 19973.
- Semba, R. D., Ferrucci, L., Bartali, B., Urpí-Sarda, M., Zamora-Ros, R., Sun, K, et al. (2014). Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults. *JAMA Intern Med.* 174(7), 1077-84. 51.
- Seyyedbrahimi, S., Khodabandehloo, H., Nasli, E. E., & Meshkani, R. (2018). The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetol.* 55(4), 341-53, 46.
- Sharmila, S., Gyanendra, S., & Rakesh, K. (2007). Srivastava. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Bioscience*, 12, 4839-4854.
- Shik, A., Zhang, S., Cao, H.J., Boswell, S., Wu, Y.H., Tang, H.Y., Lennartz, M.R., Davis, F.B., P.J., & Lin, H.Y. (2004). Inhibitory effect of epidermal growth factor on resveratrol-induced apoptosis in prostate cancer cells is mediated by protein kinase C-alpha. *Mol. Cancer Ther.* 3, 1355–1364.
- Soleas, G. J., Diamandis, E.P., & Golberg D.M. (1997). Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin Biochem*, 30(2):91-113.
- Tessitore, L., Davit, A., Sarotto, I., et al. (2000). Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21(CIP) expression. *Carcinogenesis*, 21, 1619–22.
- Tomé-Carneiro, J., González, M., Larrosa, M., Yáñez-Gascón, M., Garcia-Almagro, F. J., Ruiz-Ros, J.A., et al. (2013). Resveratrol in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a dietary and clinical perspective. *Ann NY Acad Sci.* 1290, 37-51.
- Valenzano, D. R., Terzibasí, E., Genade, T., et al. (2006). O resveratrol prolonga a vida útil e retarda o início de marcadores relacionados à idade em um vertebrado de curta duração. *Curr Biol*.
- Whitsett, T., Carpenter, M., & Lamartiniere, C. A. (2006). O resveratrol, mas não o EGCG, na dieta suprime o câncer mamário induzido por DMBA em ratos. *J Carcinog*.
- Wong, R. H., Howe, P. R., Buckley, J. D., Coates, A. M., Kunz, I., & Berry, N. M. (2011). Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 21(11), 851-6. 34.
- Xia, N., Daiber, A., Forstermann, U., & Li, H. (2017). Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 174(12), 1633-46. 50.
- Xu, Q., Zong, L., Chen, X., Jiang, Z., Nan, L., Li, J., Duan, W., Lei, J., Zhang, L., & M. A. J. (2015). Resveratrol in the treatment of pancreatic cancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 1348, 10–19.