



BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

LAVINE LIMA FREITAS

**RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE FRUTAS CÍTRICAS E AVEIA NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER**

**Conceição do Coité – BA
2022**

LAVINE LIMA FREITAS

**RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE FRUTAS CÍTRICAS E AVEIA NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER**

Artigo científico apresentado à Faculdade da Região Sisaleira (FARESI) como requisito para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Ms. Mariane Mascarenhas Oliveira.

**Conceição do Coité – BA
2022**

Ficha Catalográfica elaborada por:
Carmen Lúcia Santiago de Queiroz – Bibliotecária
CRB: 5/1222

F884 Freitas, Lavine Lima
Relação entre o consumo de frutas cítricas e
aveia na prevenção e tratamento do câncer
/Lavine Lima Freitas.- Conceição do Coité:
FARESI, 2022.
19f.; il.

Orientadora: Ms. Mariane Mascarenhas
Oliveira.

Artigo científico (bacharel) em Nutrição –
Faculdade da Região Sisaleira (FARESI).
Conceição do Coité, 2022.

1 Nutrição 2 Câncer 3 Frutas cítricas. 4
Avenantramidas I Faculdade da Região Sisaleira –
FARESI.II Oliveira, Mariane Mascarenhas. III Título.

CDD: 641.1

RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE FRUTAS CÍTRICAS E AVEIA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

Lavine Lima Freitas¹

Mariane Mascarenhas Oliveira²

RESUMO

O câncer é definido como um conjunto de doenças que tem como característica principal o crescimento desordenado de células que se dividem rapidamente formando tumores que podem se espalhar atingindo outros órgãos do corpo. É a segunda principal causa de morte no mundo. O etilismo, alcoolismo, inatividade física e uma dieta pouco saudável estão entre os principais fatores de risco modificáveis para o seu desenvolvimento. O estilo de vida e hábitos como o sedentarismo, alimentação rica em gorduras, açúcares, embutidos e industrializados, dieta pobre em nutrientes, provenientes de frutas, legumes, vegetais, cereais, grãos contribuem para a redução da resistência das células a desafios externos, que podem levar a mutações celulares irreversíveis que desencadeiam o câncer. A obesidade, consumo de alimentos ultraprocessados ricos em conservantes, inatividade física, etilismo, alcoolismo são potenciais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer. A associação de uma alimentação saudável e consumo regular de frutas cítricas e aveia podem auxiliar na prevenção e tratamento de vários tipos de câncer. Diante do exposto, este artigo tem como objetivo avaliar a relação entre o consumo de frutas cítricas e aveia na prevenção e auxílio no tratamento do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Aveia. Frutas cítricas. Avenantramidas. Limoneno.

ABSTRACT

Cancer is defined as a set of diseases whose main characteristic is the disordered growth of cells that divide rapidly, forming tumors that can spread to other organs of the body. It is the second leading cause of death in the world. Alcoholism, alcoholism, physical inactivity and an unhealthy diet are among the main modifiable risk factors for its development. Lifestyle and habits such as a sedentary lifestyle, diet rich in fats, sugars, processed meats and processed foods, a diet poor in nutrients, from fruits, vegetables, vegetables, cereals, grains contribute to the reduction of the cells' resistance to external challenges, which can lead to irreversible cell mutations that trigger cancer. Obesity, consumption of ultra-processed foods rich in preservatives, physical inactivity, alcoholism, alcoholism are potential risk factors for the development of cancer. The association of a healthy diet and regular consumption of citrus fruits and oats can help in the prevention and treatment of various types of cancer. Given the above, this article aims to evaluate the relationship between the consumption of citrus fruits and oats in the prevention and aid in the treatment of cancer.

¹ Discente do curso de Bacharelado em Nutrição (FARESI). E-mail: lavine.freitas@faresi.edu.br.

² Docente do curso de Bacharelado em Nutrição (FARESI). E-mail: mariane.mascarenhas@faresi.edu.br.

KEYWORDS: Cancer. Oat. Citrus Fruits. Avenanthramides. Limonene.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é atualmente definido como um conjunto de doenças que tem como característica principal o crescimento desordenado de células que se dividem rapidamente formando tumores que podem se espalhar atingindo outros órgãos do corpo. Essa capacidade que as células cancerígenas possuem é referida como metástase. O diagnóstico precoce é imprescindível, pois o câncer é uma doença progressiva e quanto antes for detectada melhor será o seu prognóstico (INCA, 2020).

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, 1 em cada 6 mortes esta relacionada ao câncer a nível global, ele surge de transformações de células normais para células tumorais resultante de interações entre fatores genéticos, físicos, químicos e biológicos. A incidência de câncer aumenta significativamente com a idade, tornando o envelhecimento um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer. O etilismo, tabagismo, inatividade física e uma dieta pouco saudável estão entre os principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de câncer em todo o mundo (OPAS, 2020).

No ano de 2018 a estimativa mundial de novos casos de câncer era de 17 milhões de pessoas sem contar os casos de câncer de pele não melanona e aproximadamente 9,6 milhões de mortos portadores de câncer no mundo. O câncer de maior incidência no mundo é o de pulmão, com cerca de 2,1 milhões de casos, seguido pelo câncer de mama com 2,1 milhões, cólon e reto com 1,8 milhão e o câncer de próstata com aproximadamente 1,3 milhão de casos no mundo. No Brasil estima-se para cada ano do triênio 2020-2022 cerca de 625 mil novos casos de câncer excluindo os casos de câncer de pele não melanona que será o mais incidente com 177 mil novos casos, seguido pelos cânceres de mama e próstata com 66 mil casos cada, cólon e reto com 41 mil, pulmão com 30 mil e estômago com 21 mil novos casos (INCA, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta uma estimativa de 27 milhões de casos incidentes e 17 milhões de mortes por câncer no ano de 2030. No Brasil os tipos de câncer mais comuns são o de mama, próstata, intestino, pulmão,

colo do útero, estômago e cavidade oral. O câncer vem se tornando cada vez mais comum em todo o mundo, o que leva a necessidade de intervenções preventivas em todos os níveis da sociedade com programas que promovam educação em saúde e mudança de estilo de vida (CUPPARI, 2019).

Diante do exposto, este artigo tem como objetivo avaliar a relação entre o consumo de frutas cítricas e aveia na prevenção e auxílio no tratamento do câncer.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONTRIBUIÇÃO DO ESTILO DE VIDA E ALIMENTAÇÃO PARA O SURGIMENTO DO CÂNCER

O câncer surge a partir de danos genéticos nas células, consequência da alta exposição a agentes cancerígenos. O estilo de vida e a alimentação influenciam na homeostase normal do organismo, promovendo um microambiente nutricional desordenado e conseqüentemente propiciam o acúmulo de danos no DNA. Hábitos como o sedentarismo, alimentação rica em gorduras, açúcares, embutidos e industrializados, dieta pobre em nutrientes, provenientes de frutas, legumes, vegetais, cereais, grãos contribuem para a redução da resistência das células a desafios externos, que podem levar a mutações celulares irreversíveis que desencadeiam o câncer. Uma alimentação inadequada pode influenciar os mecanismos de reparo do DNA, tornando o organismo incapaz de reverter mutações celulares e pode interferir nas mudanças epigenéticas da célula (INCA, 2020).

O risco de desenvolvimento de câncer em indivíduos obesos é 1,5 a 3,5 maior que indivíduos eutróficos. Estudos tem mostrado que a obesidade é um fator de risco para o surgimento de canceres como o de pâncreas, endométrio, cólon, rins, adenomas, fígado e vesícula biliar. Enquanto isso há uma enorme tendência para o excesso de peso e obesidade em indivíduos de países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estudos realizados com mulheres diagnosticadas com câncer de mama demonstraram uma grande prevalência de excesso de peso e obesidade associados à uma alimentação inadequada e sedentarismo e a grande associação de adiposidade central ao maior risco de câncer de mama no período pós-menopausa, o que demonstra a idade como um fator de risco associado a maiores

chances do aparecimento desse tipo de câncer (DA SILVA *et al.*, 2019).

A obesidade ou o acúmulo de gordura são potenciais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de colorretal, consequência do desenvolvimento de um adenoma, uma lesão que pode surgir pelo acúmulo de gordura visceral e é precursora desse tipo de câncer. O surgimento deste câncer está atribuído também ao estilo de vida, exposição a fatores de risco como o tabagismo, excesso de peso corporal, alto consumo de álcool e carne vermelha, baixa ingestão de frutas, vegetais e fibras e sedentarismo (FREITAS *et al.*, 2020).

Além de fatores de risco relacionados a alimentação e prática de atividade física, hábitos como a ingestão excessiva e frequente de álcool estão associados ao surgimento do câncer. A maioria das bebidas alcoólicas possuem o etanol, que ao ser ingerido é metabolizado com acetaldeído e pode provocar efeitos mutagênicos no DNA. O etanol facilita a absorção de substâncias cancerígenas no tecido epitelial na cavidade oral, pois ele aumenta a permeabilidade na mucosa bucal. O alcoolismo associado ao tabagismo aumenta ainda mais as chances de mutações gênicas, o álcool atua como solvente e o cigarro libera toxinas e provoca agressão térmica, dessa forma influencia na imunidade, facilita a maior absorção de agentes carcinogênicos e provoca lesões potenciais precursoras de neoplasias (LEITE *et al.*, 2021).

Aditivos alimentares como nitrato e nitrito exibem implicações carcinogênicas e mutagênicas, são comumente utilizados como conservantes em alimentos embutidos, quando ingeridos em excesso podem ocasionar diversas reações tóxicas agudas ou crônicas como a produção de nitrosaminas. Estudos demonstraram que a maioria dos produtos comercializados nas cidades brasileiras possuem teores de nitrato e nitrito acima do que é estabelecido para que não provoquem danos à saúde aumentando ainda mais o risco de desenvolvimento do câncer (DA SILVA; LIMA, 2021).

2.2 A IMPORTÂNCIA DO CONSUMO DE FRUTAS CÍTRICAS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

O sistema imunológico desempenha um importante papel no organismo, através de mecanismos de defesa mediados por células. Esses mecanismos são

capazes de remover células cancerosas do organismo, a partir da ativação de células T mantendo a homeostase do sistema imune. As células tumorais conseguem escapar desses mecanismos de defesa aumentando a progressão do câncer e a metástase, enfraquecendo a resposta imune, já que possuem microambientes tumorais imunossupressores, permitindo assim, uma maior proliferação de células cancerígenas (MESSEHA; ZHARMOH; SOLIMAN, 2021).

Vários estudos comprovam a capacidade que diversos tipos de alimentos possuem em atuar contra patologias e condições clínicas (WU *et al.*, 2019). As frutas possuem uma quantidade significativa de nutrientes, são fontes de compostos bioativos, como os compostos fenólicos, vitaminas, carotenoides e minerais. O seu consumo está associado a uma menor incidência de câncer, arterosclerose e outras patologias, possuem importante atividade antiviral, atuam na inflamação e no sistema imunológico. Os compostos fenólicos têm atividade antioxidante no organismo, absorvendo radicais livres podendo até interromper reações oxidativas. Os flavonoides são a maior classe de compostos fenólicos, eles possuem capacidade antioxidante, atuando diretamente no reparo de lesões causadas pelos radicais livres, que conseqüentemente remove danos da molécula de DNA e reconstitui membranas celulares, evitando a formação tumoral (VERRUCK; PRUDENCIO; SILVEIRA, 2018).

Existe uma relação entre a inflamação crônica e o câncer. As vias inflamatórias e imunidade no câncer são moduladas por flavonóides. Estudos demonstraram as propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias de diversos flavonóides em vias de sinalização específicas relacionadas ao câncer que são ativadas em microambientes tumorais tornando-as um foco para a terapia do câncer. Os flavonóides podem modular essas vias de diversas formas, inibindo-as com a utilização do derivado sintético da genisteína, um flavonóide extraído da isoflavona da soja, ou então o Kaempferol, um composto fenólico que possui atividades anti-inflamatórias, já a naringenina presente em frutas cítricas apresentou efeito quimiopreventivo com a redução de citocinas como a TNF- α , IL 6 e IL-1 β e capacidade de suprimir o estágio inicial do câncer de cólon (PONTE *et al.*, 2021).

Os flavonóides são famosos por sua capacidade antioxidante, a qual é bem descrita. Entre os mecanismos antioxidantes destacam-se a supressão da formação de ROS, espécies que reagem ao oxigênio, além da modulação de vias

carcinogênicas envolvidas no metabolismo da glicose. Os flavonóides são um dos moduladores da via apoptótica, um tipo de morte celular programada onde células que passaram por modificações e danos além do seu reparo são eliminadas do corpo. Os compostos fenólicos podem atuar na regulação negativa de proteínas anti-apoptóticas e na regulação positiva de proteínas pró-apoptóticas contribuindo com a morte das células cancerígenas, além de modularem a apoptose, os flavonóides podem inibir a capacidade das células tumorais de repararem o seu DNA influenciando a apoptose nessas células (PONTE *et al.*, 2021).

A hesperidina, erroneamente chamada como vitamina P em estudos por volta de 1828 foi isolada de cascas de laranja, é encontrada abundantemente em frutas cítricas como laranjas, toranjas, limões e limas, é um flavonóide com potencial antioxidante, anti-inflamatório, antiviral, antialérgico, cardioprotetor, neuroprotetor, antimicrobiano e anticancerígeno. Dentre os mecanismos de ação de grande importância da hesperidina estão a indução da apoptose e bloqueio do ciclo celular nas células cancerosas (AGGARWAL *et al.*, 2020).

A presença de polifenóis em diversos alimentos e também em frutas como a laranja os tornam potenciais agentes anticancerígenos, que atuam na diminuição da proliferação celular, na inibição da angiogênese, apoptose e imunomodulação (KHAN *et al.*, 2019).

2.3 O POTENCIAL ANTICANCERÍGENO DO LIMONENO

O limoneno é encontrado em óleos essenciais presentes em frutas cítricas, laranjas, limões, limas, tangerinas e toranjas. Esse composto pertence a família dos terpenos, sendo o mais simples, monoterpene monocíclico e é lipossolúvel. Estudos investigaram efeitos de regressão de tumor do limoneno e outros compostos em animais, e posteriormente os estudos passaram a ser realizados em humanos por consequência dos resultados positivos que foram obtidos. Foi demonstrado uma redução no tamanho do tumor em 50% em um paciente com câncer de mama, o que levou a outro estudo apenas com pacientes com câncer de mama, que demonstrou aumento da proteção contra o desenvolvimento de tumores secundários (CHEBET *et al.*, 2021).

O limoneno exibiu inibição do crescimento do câncer de pulmão, podendo

induzir a apoptose em células cancerígenas através da autofagia em experimentos in vivo e in vitro combinado a drogas anticancerígenas do tratamento de câncer de pulmão (YU *et al.*, 2018).

No tratamento quimioterápico do câncer os medicamentos utilizados atuam lesando as células malignas e as saudáveis da mesma forma, o que ocasiona uma série de efeitos colaterais, como náuseas, perda de cabelo e maior suscetibilidade à infecções, com isso a busca por novas formulações menos tóxicas focadas em produtos naturais vem sendo pesquisada. Medicamentos antineoplásicos de origem vegetal como os monoterpenos tem demonstrado efeitos terapêuticos em câncer de mama, estômago, pulmão, pele, fígado e próstata em modelos animais. Entre os derivados do limoneno, o álcool perílicoapresentou efeitos significativos motivando aprofundamento em estudos para o tratamento do câncer (SANTOS, 2018).

Estudos demonstraram efeitos de diminuição do número e do tamanho de tumores em tratamentos com suplementação de limoneno em animais, além de aumento do índice apoptótico e inibição do desenvolvimento de câncer (ZHOU; AZRADA; KONG, 2021).

2.4 POTENCIAL QUIMIOPREVENTIVO E ATIVIDADE QUIMIOTERAPÊUTICA DA AVEIA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

As avenantramidas (AVAs), flavonóides presentes exclusivamente na aveia possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiproliferativas, e estão entre os compostos mais abundantes da aveia, apresenta inumeros benefícios à saúde, melhora da resposta imune, auxílio no controle de sobrepeso e obesidade (MALANCHEN *et al.*, 2019).

As AVAs atuam contra diversos patógenos e se associam à prevenção de câncer e outras doenças. Há um outro fitoquímico presente na aveia conhecido como saponinas que possuem atividade anticancerígena que juntamente com as AVAs, controlam o crescimento celular do câncer de cólon, demonstrando um potencial efeito preventivo (PAUDEL *et al.*, 2021).

Na prevenção e tratamento do câncer os compostos com atividades antioxidante são cruciais, as AVAs são similares aos polifenóis e desempenham função antioxidante até 30 vezes maior do que estes compostos. As AVAs previnem

o câncer bloqueado espécies reativas (ROS). Foram demonstrados efeitos antiproliferativos das AVAs em um estudo com extrato enriquecido com uma forma metilada de AVAs através de mecanismos inflamatórios, através das caspases, que são divididas de acordo com funções de ativação apoptótica, execução de apoptose e mediação inflamatória e as AVAs atuam aumentando a atividade das caspases. Outro mecanismo das AVAs é a indução da senescência celular onde ocorre a interrupção do ciclo celular das fases G1 e G1/S (TURRUNI *et al.*, 2019).

A principal causa de morte por câncer é a invasão de células cancerígenas a outros órgãos e tecidos do corpo, a metástase. Houve diminuição significativamente da transição mesenquimal epitelial, da metastatização de células tumorais, da proliferação antígeno nuclear celular em tratamentos com AVAs. Devido às propriedades anticancerígenas interessantes das AVAs demonstradas em um estudo com camundongos em tratamento com injeções intraperitoneais de azoximetano (AOM), o grupo alimentado com 30mg/ml/dia de AVAs obtiveram resultados na redução da incidência e diâmetro tumoral se comparado ao grupo com tratamento sem uso de AVAs. As avenantramidas ainda possuem uma capacidade de selecionar células cancerígenas em seu efeito antiproliferativo, diferente da maioria das drogas que são utilizadas no tratamento do câncer que ocasionam efeitos tóxicos graves e são incapazes de atingir seletivamente as células cancerígenas. Estudos demonstraram que as AVAs inibiram a proliferação celular em células cancerígenas e em células humanas normais esse efeito não foi observado (TURRUNI *et al.*, 2019).

Um estudo analisou o tratamento em células de câncer de pulmão com avenantramidas no qual se observou a inibição de uma via de sinalização específica desse câncer, redução da migração de células cancerígenas, diminuição da proliferação celular em células tumorais, regulação da apoptose e de marcadores de inflamação que promovem o desenvolvimento do câncer com as avenantramidas (TRABALZINI *et al.*, 2022).

A aveia possui uma fração de fibra solúvel, o beta-glucano que exibe ação na ativação do sistema imunológico. Um estudo demonstrou sua atividade anticancerígena com efeito citotóxico em células cancerosas, afetando minimamente células saudáveis. Estudos exibiram ativação da apoptose em células cancerígenas com o beta-glucano, alterando a morfologia e expressão de genes pró-

apoptóticos (CHOROMANSKA *et al.*, 2017).

A aveia integral fermentada por fungos possui uma quantidade significativamente maior de fenóis e flavonóides. Um experimento verificou a atividade anticancerígena da aveia fermentada em células de câncer humano, entre eles o câncer de cólon, mama, fígado, cervical e outros tipos, onde foram utilizadas subtrações de acetato de etila (EASs), de extratos etanólicos da aveia fermentada com *Rhizopus oryzae* *in vivo* e *in vitro* (ZHANG *et al.*, 2021).

3 METODOLOGIA

O presente artigo científico trata-se de uma pesquisa bibliográfica com abordagem qualitativa, realizada por meio de levantamento bibliográfico através das bases de dados *SciELO*, *Pubmed* e *ScienceDirect* no período de 18 de março de 2022 até 30 de novembro de 2022.

De acordo com Gil (2002), a pesquisa bibliográfica consiste na elaboração a partir de materiais já elaborados, como livros e artigos científicos. Pesquisas ideológicas ou estudos exploratórios podem ser definidos como pesquisa bibliográfica, bem como pesquisas que realizam a análise de diversas opções sobre um determinado tema utilizando-se fontes bibliográficas como base.

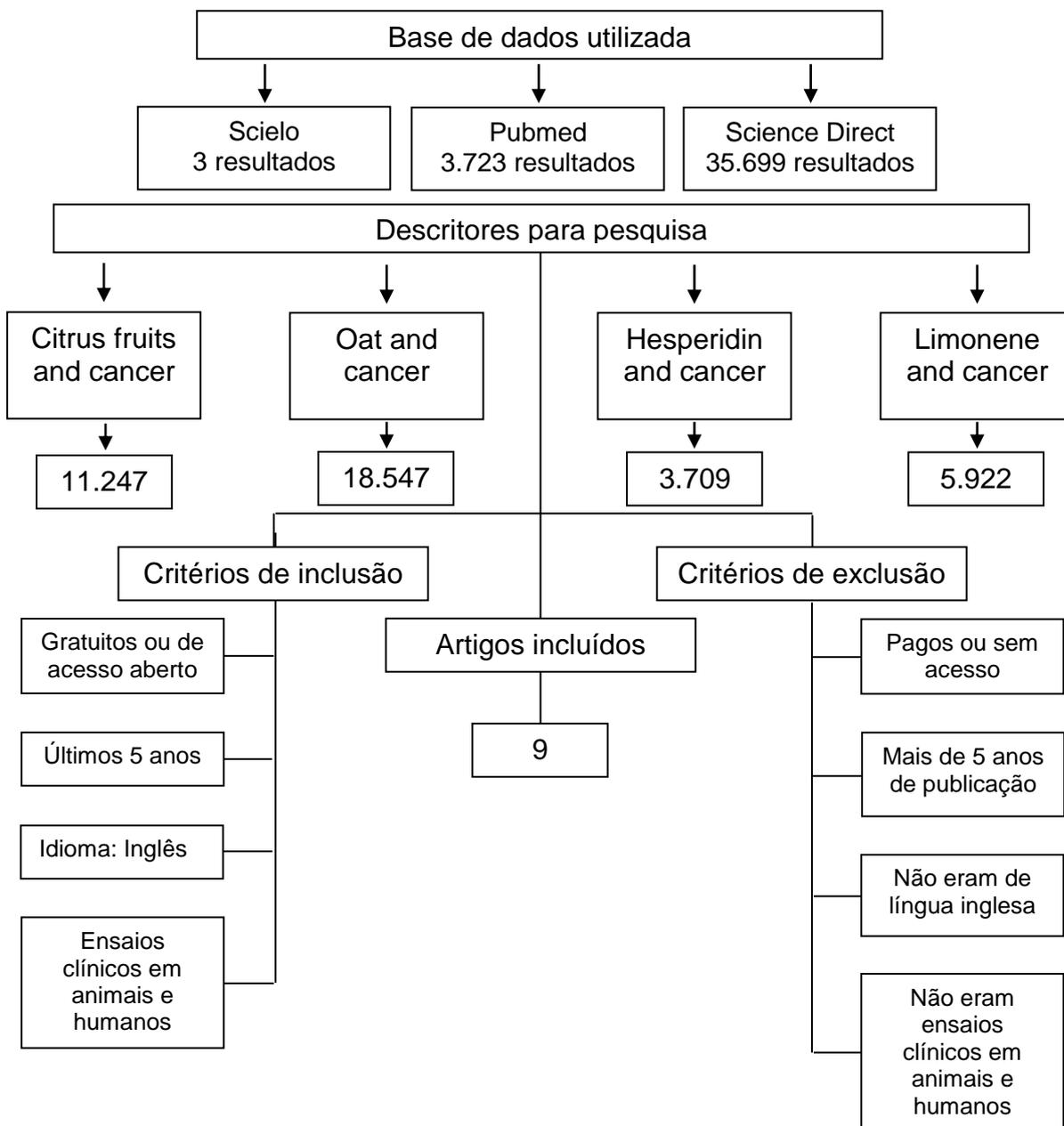
Critérios de Inclusão

A pesquisa foi realizada em bases de dados de referência como *SciELO*, *PubMed* e *Science Direct*. Foram selecionados ensaios clínicos realizados em animais e humanos, no idioma inglês. Utilizou-se para a busca os seguintes descritores: “citrus fruits and cancer”, “oat and cancer”, “hesperidin and cancer”, “limonene and cancer”. Também foi avaliado a disponibilidade gratuita ou acesso aberto dos artigos no período entre os anos de 2017 a 2022.

Critérios de Exclusão

Como critérios de exclusão os artigos datados com mais de 5 anos foram excluídos, artigos muito antigos, artigos pagos, sem acesso, que não fossem de língua inglesa e que não fossem ensaios clínicos em humanos e em animais. Os critérios de elegibilidade encontram-se na figura 1.

Figura 1. Representação esquemática de estratégias utilizadas para a realização da pesquisa bibliográfica.



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia, foram selecionados 9 artigos que abordam a temática proposta,

apresentados na tabela 1.

Não foram encontrados experimentos realizados com o limoneno em nenhum tipo de câncer nas bases de dados verificadas. Na base de dados do Scielo foram encontrados apenas três resultados relacionados aos descritores determinados para a busca de ensaios clínicos para pesquisa, ressaltando a escassez de artigos e estudos voltados para o tratamento e prevenção do câncer através de compostos naturais derivados da aveia e frutas cítricas.

Os resultados apresentados na tabela 1 trazem informações relevantes sobre a utilização de compostos naturais na prevenção e no tratamento de alguns tipos de câncer. O estudo de Choromansk *et al* (2018) realizado com beta-glucano da aveia revelou efeitos antitumorais no Câncer de Pulmão, apresentando citotoxicidade contra células cancerígenas, inibição do crescimento e apoptose dose-dependente.

Tabela 1 – Resumo dos estudos incluídos na pesquisa bibliográfica

Autor/Ano	Tipo de estudo	Tipo de Câncer	Metodologia	Resultados
CHOROMANSK A, A. et al., 2018	Ensaio Clínico	Câncer de pulmão	Células humanas normais, queratinócitos humanos adultos com diferenciação normal e células de câncer de pulmão epitelial humano foram cultivadas em meio Eagle com 10% de soro fetal bovino. Foram realizados experimentos com diferentes concentrações de beta-glucano da aveia.	O beta-glucano demonstrou efeito citotóxico apenas contra células cancerosas. Houve inibição da hemólise de eritrócitos e diminuição da viabilidade de células cancerígenas dose-dependente, reduzindo o crescimento das células cancerosas. Beta-glucano induziu estresse oxidativo, alterações na morfologia e na expressão do gene pró-apoptótico.
FINETTI, F. et al., 2018	Ensaio Clínico	Câncer de Cólon	As linhas celulares de adenocarcinoma colorretal humano foram cultivadas, suplementadas com 10% de soro fetal bovino. As células foram tratadas com avenantramidas em diferentes concentrações.	As avenantramidas podem exercer efeitos inibitórios seletivos sobre a viabilidade de linhas celulares de câncer de cólon, diminuição da proliferação emigração celular e aumento da citotoxicidade.
KIM, M. et al., 2019	Ensaio Clínico	Câncer de Pâncreas	As linhas celulares do ducto pancreático e câncer pancreático humanos foram cultivadas	O extrato aquoso do farelo de aveia inibiu a viabilidade das células pancreáticas, suprimiu

				com suplementação de 10% de soro fetal bovino, 1% de penicilina/estreptomicina e várias concentrações de extrato aquoso do farelo de aveia.	seletivamente o crescimento e a capacidade de formação de colônias das células de câncer pancreático e aumentou a apoptose.
KONGTAWELER T, P. et al., 2020	Ensaio Clínico	Câncer de Mama	de	Duas linhagens de células de adenocarcinoma de mama humano foram cultivadas em glicose, suplementadas com 10% de soro fetal bovino e antibióticos penicilina/estreptomicina.	A hesperidina diminuiu significativamente a viabilidade celular tempo e dose-dependente em comparação com o grupo controle. A hesperidina demonstrou inibição da proteína PD-L1, uma ligante de morte programada e causou diminuição de fenótipos metastáticos induzidos por PD-L1.
LIMA, M. D. et al., 2020	Ensaio Clínico	Câncer de Cólon	de	Foram realizados experimentos com camundongos machos, separados em quatro grupos, camundongos de dois grupos foram gavagados com extrato fenólico-AVA de farinha de aveia germinada, o grupo controle foi tratado com azoximetano (AOM) e com sulfato de dextrana sódica (DSS).	O grupo de animais tratados com AVA tiveram uma incidência maior de lesões precoces, podendo ser benignas ou malignas, em comparação aos outros grupos. O extrato fenólico de AVA demonstrou uma incidência de adenocarcinomas e inflamação de 63% e 25%, respectivamente, enquanto no grupo controle 80% desenvolveram adenocarcinomas e 20% apresentaram inflamação.
TRABALZINI, L. et al., 2022	Ensaio Clínico	Câncer de Pulmão	de	As linhas celulares de câncer humano e de carcinoma epidermoide foram cultivadas em meio Eagle. As células foram tratadas com diferentes concentrações de avenantramidas.	A avenantramida foi capaz de reduzir significativamente a viabilidade celular no câncer de pulmão, inibir a proliferação, reduzir a vitalidade e migração das células, além de regular marcadores de inflamação intrínseca.
XIA, R. et al., 2017	Ensaio Clínico	Câncer de Pulmão	de	Foram utilizadas linhas celulares de pulmão epitelial humano. No estudo 7 grupos experimentais foram definidos em um grupo controle, um grupo DMSO e vários grupos de hesperidina (50, 75, 100 e	A viabilidade celular diminuiu significativamente em tempo e dose-dependente com hesperidina através da via apoptótica mitocondrial. A apoptose induzida por hesperidina foi maior em comparação ao grupo

			125 µg/ml).	controle. Diferentes concentrações de hesperidina indicaram parada do ciclo celular e crescimento na fase G0/G1 regulando os níveis de p53.
YAO, Y. et al., 2022	Ensaio Clínico	Câncer de Pulmão	Foram utilizadas amostras de tecido de carcinoma de células escamosas de pacientes submetidos à cirurgia de remoção completa do câncer. 30 camundongos foram aleatoriamente divididos em dois grupos, um com tumor e o outro combinado a hesperidina. Foi avaliada a ação da hesperidina no aumento da expressão da proteína pinX1.	A hesperidina aumentou significativamente a expressão da proteína pinX1 de forma dose-dependente, inibiu a viabilidade celular de células tumorais, não apresentando efeito citotóxico em células normais, inibiu proliferação, migração e invasão celular, causando redução significativa de volume e peso do tumor.
ZHANG, N. et al., 2021	Ensaio Clínico	Câncer de Fígado	O efeito de subfrações de acetato de etila (EASs) de extratos etanólicos da aveia fermentados por <i>Rhizopusoryza</i> sobre células cancerígenas foi verificado por séries de experimentos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> e a toxicidade de EASs e modelo de xenoenxerto de camundongo foram realizados <i>in vitro</i> .	O ensaio de MTT indicou que a interferência de EASs suprimiu a proliferação de quatro células cancerígenas humanas de maneira dependente da dose, sem impacto significativo em duas células normais.

Outro composto natural presente na aveia, a avenantramida (AVAs) foi estudada por Finetti *et al* (2018) demonstrando atividade inibitória de AVAs em diferentes concentrações na viabilidade e proliferação de células de Câncer de Cólon, além de apresentar redução da metástase destas células, o que revela um potencial quimioterapêutico da aveia.

No experimento feito por Lima *et al* (2020) com camundongos utilizando extrato fenólico-AVA de farinha de aveia germinada no Câncer de cólon foram observados efeitos contrários aos do estudo de Finetti *et al* (2018), visto que os animais tratados com AVA apresentaram lesões precoces, adenocarcinomas e inflamação significativas. Em contrapartida nos experimentos realizados por Trabalzini *et al* (2022) as avenantramidas exibiram efeitos inibitórios na proliferação

emigração das células de câncer humano de pulmão e regulação de marcadores da inflamação intrínseca.

Zhang *et al* (2021) realizou experimentos *in vitro* direcionados ao tratamento do Câncer de fígado com subfrações de acetato de etila de extratos etanólicos da aveia fermentados por *Rhizopus oryzae* em camundongos ocasionando parada das fases G2/M e S do ciclo celular das células cancerosas, além de atenuar o crescimento do tumor. Os EASs suprimiram a proliferação de células cancerígenas, não apresentando efeito citotóxico em células normais com baixa toxicidade sistêmica.

Um extrato aquoso de farelo de aveia foi analisado em linhas celulares de Câncer de Pâncreas humano em várias concentrações no estudo de KIM *et al* (2019), exercendo efeitos dose-dependentes semelhantes ao de beta-glucano da aveia demonstrados no estudo de Choromanska *et al* (2018).

Estes estudos demonstram a necessidade de realização de ensaios clínicos mais eficazes e detalhados priorizando a utilização de doses padrão para obtenção de resultados consistentes, além de ser necessário que os experimentos sejam realizados em humanos em sua maioria, visto que os estudos tem demonstrado efeitos benéficos em animais e ainda é escasso os estudos realizados em humanos.

No Câncer de mama a proteína PD-L1 é expressa na superfície das células apresentadoras de antígenos, para que as células cancerígenas não sejam reconhecidas pelo sistema imunológico do hospedeiro. No Câncer de mama triplo negativo, um subtipo de câncer de mama agressivo exibe uma superexpressão desta proteína e de fenótipos metastáticos. No estudo de Kongtaweler *et al* (2020) foi demonstrado que a hesperidina, flavonóide de frutas cítricas inibiu a proteína PD-L1, que é ligante de morte programada, além de diminuir a viabilidade celular tempo e dose-dependente.

Um estudo realizado em animais por Xia *et al* (2017) utilizando a hesperidina demonstrou diminuição da viabilidade celular no Câncer de Pulmão epitelial humano em tempo e dose-dependente, exibindo parada do ciclo celular e indução de apoptose, como verificado também por Yao *et al* (2022) em estudos com camundongos no mesmo tipo de câncer.

AGGARWAL *et al* (2020) descreve que experimentos demonstraram a indução da apoptose pela hesperidina através do aumento de espécies reativas de

oxigênio (ROS) e ativação de vias mitocondriais, além de atuar regulando proteínas que estão envolvidas no ciclo celular, que pode ser interrompido no câncer nas fases G0/G1 E G2/M. A hesperidina esteve presente em um estudo que investigou a combinação de produtos naturais e Tamoxifeno, medicamento utilizado no tratamento do câncer de mama positivo para receptor de estrogênio (ER) com a hipótese de que esses produtos podem potencializar a atividade inibidora do crescimento celular do Tamoxifeno.

MESSEHA, ZARMOUH e SOLIMAN (2021) relataram sobre estudos farmacológicos onde a hesperidina exibiu efeitos antiproliferativos, antiinflamatórios e apoptóticos, considerando a segurança da hesperidina em células normais, demonstrando citotoxicidade apenas em células cancerígenas, além disso foi citado a capacidade inibitória da hesperidina nos níveis de PD-L1, por meio do impacto de marcadores de Transição Epitelial Mesenquimal (EMT).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente a incidência de câncer é uma preocupação mundial e a busca pela prevenção cada dia mais aumenta, devido aos números relevantes de mortes causadas pelo câncer. Os tratamentos para os diversos tipos de câncer geralmente são agressivos, os medicamentos utilizados apresentam diversos efeitos colaterais negativos e com isso a busca por medicamentos e intervenções à base de compostos naturais vem crescendo, levando em consideração os efeitos colaterais mínimos ou até a ausência deles durante o tratamento.

Esta pesquisa mostrou que os compostos naturais derivados da aveia e das frutas cítricas exibem potenciais quimiopreventivos e atividades quimioterapêuticas em células e animais, não necessariamente em humanos, influenciando positivamente tanto na perspectiva da prevenção quanto do tratamento de vários tipos de câncer, demonstrando a importância do incentivo às pesquisas sobre o tema. São alimentos comumente encontrados no dia a dia, que podem ser estudadas como alternativas possíveis no auxílio do tratamento de alguns cânceres. A aveia possui compostos como as avenantramidas, o beta-glucano e extratos que exibiram potencial significativo em experimentos em células cancerígenas, sendo eficaz em sua maioria. As frutas cítricas possuem flavonóides como a hesperidina,

um potencial anticâncer como verificado em alguns estudos aqui discutidos.

Embora sejam estudados os efeitos anticancerígenos desses compostos em humanos e animais, poucos estudos limitados provaram o potencial dos compostos naturais para impactar positivamente o tratamento do câncer em humanos. Portanto, mais investigações são sugeridas com abrangência em ensaios clínicos em humanos em doses padrão, para que os benefícios sejam comprovados efetivamente, sejam debatidos e futuramente possam ser úteis em tratamentos contra o câncer.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, V.; TULI, H. S.; THAKRAL, F.; SINGHAL, P.; AGGARWAL, D.; SRIVASTAVA, S.; PANDEY, A.; SAK, K.; VAROL, M.; KHAN, M. A.; SETHI, G. Molecular mechanisms of action of hesperidin in cancer: Recent trends and advancements. **Revista Experimental Biology and Medicine (Maywood)**, p. 486-497, 2020.

CHEBET, J. J.; EHIRI, J. E.; MCCLELLAND, D. J.; TAREN, D.; HAKIM, I. A. Effect of d-limonene and its derivatives on breast cancer in human trials: a scoping review and narrative synthesis. **BCM Cancer**, 2021.

CHOROMANSKA, A.; KULBACKA, J.; HARASYM, J.; MAGIERA, M. D.; SACZKO, J. Anticancer Activity of Oat β -glucan in Combination With Electroporation on Human Cancer Cells. **Drug Research**. v. 74, p. 616-623, 2017.

CUPPARI, L. **Nutrição Clínica no Adulto**. 4. ed. Barueri - SP: Editora Manole, 2019.

DA SILVA, H. B.; COSTA, R. H. F.; NETO, J. C. P.; JÚNIOR, C. A. A. M.; PACHECO, N. I.; BRITO, N. S.; SOARES, F. C. S.; SOUZA, L. K. R.; REIS, J. A. S.; OLIVEIRA, J. E. A.; PESSOA, G. T. Associação prevalência e fatores de risco entre obesidade e câncer de mama. **Revista Research, Society and Development**, v. 9, 2019.

DA SILVA, R. R.; LIMA, V. H. M. Riscos toxicológicos associados ao consumo de embutidos com altos níveis de nitrato e nitrito. **Revista Eletrônica Estácio Recife**, v. 6, 2021.

DIETA, NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E CÂNCER: UMA PERSPECTIVA GLOBAL. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**: Ministério da saúde. 2020. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dieta_nutricao_atividade_fisica_e_cancer_resumo_do_terceiro_relatorio_de_especialistas_com_uma_perspectiva_brasileira.pdf. Acesso em: 23 jun. 2022.

ESTIMATIVA 2020: INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO BRASIL. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**: Ministério da saúde. 2019. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 18 mar. 2022.

FREITAS, B. A.; LOTH, C. A. T.; SWAROWSKY, G. L.; LOURENÇO, G. M.; FILLMANN, L. S.; SANTOS, M. L.; PADOIN, A. V. Obesidade e desenvolvimento de adenoma estão associados como precursores do câncer colorretal?. **Revista ABCD**, 2020.

FINETTI, F.; MOGLIA, A.; SCHIAVO, I.; DONNINI, S.; BERTA, G. N.; DI SCIPIO, F.; PERRELLI, A.; FORNELLI, C.; TRABALZINI, L.; RETTA, S. F. Yast-Derived Recombinant Avenanthramides Inhibit Proliferation, Migration and Epithelial Mesenchymal Transition of Colon Cancer Cells. **Nutrients**. 2018.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. ed. 4. p. 44. São Paulo: Editora Atlas S.A , 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O que é câncer?**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 18 mar. 2022.

KHAN, H.; REALE, M.; ULLAH, H.; SUREDA, A.; TEJADA, S.; WANG, Y.; ZHANG, Z. J.; XIAO, J. Anti-cancer effects of polyphenols via targeting p53 signaling pathway: updates and future directions. **Biotechnology Advances**, 2019.

KIM, M.; MUN, J. G.; LEE, H. J.; SON, S. R.; LEE, M. J.; KEE, J. Y. Inhibitory Effect of Oat Bran Ethanol Extract on Survival and Gemcitabine Resistance of Pancreatic Cancer Cells. **Molecules**. 2019.

KONGTAWELERT, P.; WUDTIWAI, B.; SHWE, T. H.; POTHACHAROEN, P.; PHITAK, T. Inhibitory Effect of Hesperidin on the Expression of Programmed Death Ligand (PD-L1) in Breast Cancer. **Molecules**. 2020.

LEITE, R. B.; MARINHO, A. C. O.; COSTA, B. L.; LARANJEIRA, M. B.V.; ARAÚJO, K. D. T.; CAVALCANTI, A. F. M. A influência da associação de tabaco e álcool no câncer bucal: revisão de literatura. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, 2021.

LIMA, M. D.; PÉREZ, G. R.; CAMACHO, R. R.; RAMÍREZ, I. F. P.; GUZMÁN, N. E. R.; DE LOS RÍOS, E. A.; GOMEZ, M. R. Chemopreventive Effect of the Germinated Oat and Its Phenolic-AVA Extract in Azoxymethane/Dextran Sulfate Sodium (OAM/DSS) Model of Colon Carcinogenesis in Mice. **Foods**. 2020.

MALANCHEN, B. E.; DA SILVA, F. A.; GOTTARDI, T.; TERRA, D. A.; BERNARDI, D. M. Composition and Functional Physiological Properties of the Oat. **Fag Journal of Health**. v. 1, p. 185-200, 2019.

MESSEHA, S. S.; ZARMOH, N. O.; SOLIMAN, K. F. A. Polyphenols Modulating Effects of PD-L1/PD-1 Checkpoint and EMT-Mediated PD-L1 Overexpression in Breast Cancer. **Nutrients**, 2021.

OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. **Câncer: Folha Informativa atualizada em Outubro de 2020**. Disponível

em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 27 de setem. 2022.

PAUDEL, D.; DHUNGANA, B.; CAFFE, M.; KRISHNAN. A Review of Health-Beneficial Properties of Oats. **Food**, 2021.

PONTE, G. S.; PAVAN, I. C. B.; MANCINI, M. C. S.; SILVA, MORELLI, A. P.; SEVERINO, M. B.; BEZERRA, R. M. N.; SIMABUCO, F. M. The Hallmarks of Flavonoids in Cancer. **Molecules**, 2021.

SANTOS, P. G. Avaliação do potencial terapêutico do limoneno e derivados perólicos como agentes anticâncer. **Ministério da Saúde: Fundação Oswaldo Cruz**, 2018.

TRABALZINI, L.; ERCOLI, J.; TREZZA, A.; SCHIAVO, I.; MACRI, G.; MOGLIA, A.; SPIGA, O.; FINETTI, F. Pharmacological and In Silico Analysis of Oat Avenanthramides as EGFR Inhibitors: Effects on EGF-Induced Lung Cancer Cell Growth and Migration. **International Journal of Molecular Sciences**, 2022.

TURRUNI, E.; MAFFEI, F.; MILELLI, A.; CALCABRINI, C.; FIMOIGNARI, C. Overview of the Anticancer Profile of Avenanthramides from Oat. **International Journal of Molecular Sciences**, 2019.

VERRUCK, S.; PRUDENCIO, E.S.; SILVEIRA, S. M. Compostos Bioativos com Capacidade Antioxidante e Antimicrobiana em frutas. **Revista CSBEA**. v. 4, 2018.

WU, M. S.; AQUINO, L. B. B.; BARBAZA, M. Y. U.; HSIEH, C. L.; CRUZ, YANG L. L.; TSAI, P. W. Anti-Inflammatory and Anticancer Properties of Bioactive Compounds from *Sesamum indicum* L. - A Review, 2019.

XIA, R.; SHENG, X.; XU, X.; YU, C.; LU, H. Hesperidin Induces Apoptosis and G0/G1 Arrest in Human Non-small Cell Lung Cancer A549 Cells. **International Journal of Molecular Medicine**. p. 464-472, 2017.

YAO, Y.; LIN, M.; LIU, Z.; LIU, M.; ZHANG, S.; ZHANG, Y. Hesperidin Inhibits Lung Cancer *In Vitro* and *In Vivo* Through PinX1. **Frontiers in Pharmacology**, 2022.

YU, X.; LIN, H.; WANG, Y.; LV, W.; ZHANG, S.; QIAN, Y.; DENG, X.; FENG, N.; YU, H.; QIAN, B. D-limonene exhibits antitumor activity by inducing autophagy and apoptosis in lung cancer. **Onco Targets and Therapy**. p. 1833-1847, 2018.

ZHANG, N.; ZHAO, L.; CAI, S.; ZENG, X.; WU, W.; JI, B.; ZHOU, F. Ethyl acetate subfractions from ethanol extracts of fermented oats (*Avena sativa* L.) exert anti-cancer properties in vitro and in vivo through G2/M and S Phase arrest and apoptosis. **Journal of Cancer**. p. 1853-1866, 2021.

ZHOU, J.; AZRADA, M.; KONG, L. Effect of Limonene on Cancer Development in Rodent Models: A Systematic Review. **Frontiers**, 2021.