

A nutrigenômica na prevenção e combate às células neoplásicas

(Nutrigenomics in preventing and combating cancer cells)

**Júlio Alexssander de Toledo e Vieira¹; Juliana Marino Greggio Marchiori¹;
Wellington Marcelo Queixas Moreira¹;**

¹Centro Universitário UNIFAFIBE – Bebedouro SP

julio.vieira@me.com; jugreggio@unifafibe.com.br;
moreira_wellington@yahoo.com.br;

Abstract. *Morbidities and mortalities indices as a consequence of cancers have raised considerably around the world. On the other hand, Science has evolved significantly, providing more and more important advances in the area of health. After human genetic mapping, the interaction between bioactive principles of food and human genes has become an object of study through Nutrigenomics, thus, this work, which is based in comprehensive bibliographic research on nutrigenomics, reports the principal advances of this science in the fight and prevention of neoplastic cells and their relationship with diet. It is concluded that environmental factors, specially eating, may cause polymorphisms or genetic alterations taking the individual to develop or avoid cancers.*

Keywords. *nutrigenomics, free radicals, antioxidants, food, cancer*

Resumo. *Os índices de morbidades e mortalidades como consequência de cânceres tem aumentado consideravelmente no mundo todo. Por outro lado, a ciência tem evoluído de forma significativa, proporcionando avanços cada vez mais importantes na área da saúde. Após o mapeamento genético humano passou-se a estudar através da Nutrigenômica a interação entre os princípios bioativos dos alimentos e os genes humanos, sendo assim, esse trabalho, baseado em pesquisa bibliográfica sobre nutrigenômica, relata os principais avanços dessa ciência no combate e prevenção de células neoplásicas e sua relação com a dieta. Conclui-se que os fatores ambientais, principalmente a alimentação, podem causar polimorfismos ou alterações genéticas levando o indivíduo a manifestar ou evitar cânceres.*

Palavras-chave. *nutrigenômica, radicais livres, antioxidantes, alimentos, câncer*

Introdução

As neoplasias são consideradas um problema mundial de saúde e o número de casos tem aumentado ano após ano, principalmente em países de renda média e baixa. Apresenta como definição o crescimento celular não controlado, agindo de forma autônoma e com efeitos agressivos a tecidos e órgãos do hospedeiro (KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994) provocando milhões de mortes ao redor do mundo e podendo ser considerada a segunda maior causa de mortalidade mundial. No Brasil ocupa também a segunda posição do número de mortes por doenças, sendo superada apenas por doenças cardiovasculares (BRASIL, 2011a).

São vários os fatores que podem levar à mutação celular, entre eles, poluição, microrganismos, exposição solar excessiva, tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, fatores genéticos e má alimentação. Estudos indicam que a hereditariedade não é a principal causa de neoplasias, sendo o estilo de vida o maior responsável tanto pela prevenção quanto pela indução às mutações celulares indesejadas.

Diversos alimentos, se consumidos regularmente e por longos períodos de tempo, podem favorecer a alterações celulares que levam ao desenvolvimento destas neoplasias, como por exemplo, os alimentos ricos em gorduras saturadas, alimentos industrializados, açúcares refinados e com alto índice glicêmico. Entretanto, uma alimentação rica em frutas, verduras e legumes, pode impedir ou reduzir o desenvolvimento das alterações celulares indesejáveis.

Associado à doença ocorre também o emagrecimento com importante perda de massa magra expondo o paciente a maior risco de infecções, resposta ineficiente aos tratamentos, levando conseqüentemente, a um prognóstico não favorável.

Na tentativa de minimizar os efeitos causados por essas anomalias genéticas, a nutrigenômica procura relacionar a interação de nutrientes ingeridos através da alimentação com a constituição genética e o código genético humano, a fim de identificar de maneira efetiva esta relação e apresentar possíveis soluções nutricionais ou medidas paliativas, diminuindo tais efeitos nocivos.

Ao longo da vida o organismo humano produz células alteradas. Entretanto, possui também, mecanismos de defesa para interrupção desse processo, que pode ser eficaz ou não

dependendo de diversos fatores. Dentre eles está o estado nutricional, que quando adequado pode favorecer tanto na prevenção, quanto no combate às células neoplásicas.

Métodos

O presente trabalho foi elaborado a partir de pesquisa em artigos científicos da área da saúde e principalmente de nutrigenômica, encontrados nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, além de livros e consensos sobre câncer.

Foram utilizados artigos científicos publicados entre o período de 1999 e 2014, nos idiomas português e inglês.

As palavras-chave utilizadas para busca dos artigos relacionados ao tema do trabalho foram: nutrição, nutrigenômica, radicais livres, antioxidantes, alimentos, neoplasias, câncer, nutrigenomics, cancer, genetic, oxidative.

Desenvolvimento

Neoplasias

As neoplasias são caracterizadas pela proliferação anormal do tecido que se esquivam do controle do organismo total ou parcialmente, com tendência à perpetuação e a autonomia, e apresentam efeitos nocivos ao homem. Podem ser classificadas como benignas ou malignas segundo Kumar, Cotran e Robbins (1994).

As neoplasias benignas ou tumores benignos são agrupamentos celulares que crescem de forma organizada e lenta e apresentam limites bem nítidos, formadas por células semelhantes em forma e estrutura ao tecido normal de origem, podendo inclusive, regredir. São delimitadas e por isso não invadem tecidos adjacentes e não favorecem a ocorrência de metástases (comprometimento à distância por parte de um tumor, sem relação direta com o foco primário). Por outro lado, as neoplasias malignas ou tumores malignos são formados por células diferentes do tecido normal de origem, possuem maior grau de autonomia e crescimento rápido, mitoses anormais e numerosas e invadem os tecidos vizinhos provocando metástases. Dessa forma, não possuem delimitação sendo também resistentes, podendo levar o hospedeiro à morte (BRASIL, 2011a).

De acordo com Kumar, Cotran e Robbins (1994) um tumor benigno é considerado relativamente inocente, permanecendo localizado e sem disseminar-se para outros locais. Por outro lado, os tumores malignos, também conhecidos como cânceres, podem espalhar-se para locais distantes (metástase) destruindo estruturas e podendo até causar a morte.

As células neoplásicas fogem ao controle celular normal, podendo comportar-se como parasitas competindo com células dos tecidos normais devido às suas necessidades metabólicas. Apresentam autonomia e aumentam de tamanho independente do local e estado nutricional do hospedeiro; porém, dependem do hospedeiro para sua nutrição e suprimento sanguíneo (KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994).

Epidemiologia

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês International Agency for Research on Cancer), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer em todo o mundo em 2012. A carga do câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas. Os tipos de câncer mais frequentes na população masculina foram próstata, pulmão, cólon e reto, enquanto nas mulheres, foram câncer de mama, cólon, reto e pulmão. Nos países em desenvolvimento os três cânceres mais frequentes em homens foram pulmão, estômago e fígado; mama, colo do útero e pulmão nas mulheres (BRASIL, 2014).

Estima-se para 2030 que a carga global de câncer será de 21,4 milhões de casos novos e 13,2 milhões de mortes decorrentes do crescimento e do envelhecimento da população bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento (BRASIL, 2014).

O valor total despendido pela saúde pública para pagamento apenas de despesas com tratamentos de câncer (cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia e iodoterapia) atingiu, em 2010, o montante de R\$ 1.921.378.041,00 (BRASIL, 2011b).

Deve-se considerar que esses valores representam apenas parte dos recursos totais aplicados pelo SUS na atenção oncológica. Para que se pudesse apurar a totalidade dos gastos

com a assistência aos pacientes com câncer, dever-se-ia considerar, ainda, os gastos com consultas, exames para diagnóstico, procedimentos cirúrgicos que são realizados fora dos centros habilitados em oncologia assim como os valores aplicados pelos governos estaduais e municipais (BRASIL, 2011b).

Implicações nutricionais e clínicas

As implicações nutricionais do câncer são bastante evidentes na prática clínica. A perda de peso e de tecidos corporais, a anorexia (falta de apetite) e a anemia são condições comuns em pacientes acometidos com esse tipo de doença. Diminuição da massa muscular, disfunção imune, mudanças na ingestão e má absorção de nutrientes com alterações metabólicas, representam, ainda o quadro de caquexia, frequente em pacientes oncológicos (SILVA; ALVES; PINHEIRO, 2012).

Destaca-se o fato das neoplasias malignas levarem maior tempo para serem diagnosticadas, promovendo conseqüentemente alterações catabólicas intensas no hospedeiro (TOSCANO et al., 2008). Caracteriza-se como caquexia (condição de desnutrição energético-proteica) a somatória de vários fatores como anorexia, perda ponderal involuntária, depleção de massa magra e tecido adiposo além de diminuição da capacidade funcional. Essas condições afetam a resposta ao tratamento, a qualidade de vida e a sobrevida do paciente. Dessa forma, a avaliação nutricional precoce, é fundamental para estimar o risco nutricional e a magnitude da desnutrição além de intervir de forma nutricionalmente adequada, com o objetivo de obter melhor resposta clínica e melhorar o prognóstico do paciente (TOSCANO et al., 2008).

Radicais livres e antioxidantes

Radicais livres

São considerados radicais livres átomos ou moléculas que contém elétrons não pareados, capazes de existirem independentemente e que têm sua reatividade química aumentada em relação às espécies pareadas (DUTRA-DE-OLIVEIRA; MARCHINI, 2008).

Segundo Barbosa et al. (2010) o metabolismo do oxigênio é o mecanismo responsável pela geração de radicais livres através das mitocôndrias por meio da cadeia transportadora de elétrons. O mecanismo de defesa contra radicais livres pode ser enzimático e não enzimático, sendo este, constituído por grande quantidade de agentes conhecidos como antioxidantes, com origem endógena ou dietética.

Os radicais livres apresentam alta reatividade molecular principalmente com lipídios e proteínas das membranas celulares e também com o DNA (ácido desoxirribonucléico). São responsáveis por favorecer o aparecimento de diversas injúrias, entre elas o câncer, diabetes e aterosclerose (PEREIRA; PEREIRA, 2012).

Antioxidantes

Todos os organismos aeróbicos necessitam de oxigênio molecular como acceptor de elétrons para produção eficiente de energia. Entretanto, o oxigênio é um potente oxidante, tornando-se impossível impedir oxidações envolvidas no metabolismo fisiológico e podendo ter consequências graves se os seus produtos não forem neutralizados por um sistema antioxidante eficiente (SORG, 2004).

São considerados antioxidantes os compostos que protegem os sistemas biológicos contra os efeitos deletérios dos processos que levam à oxidação de macromoléculas ou células (PENAFORTE; JORDÃO JÚNIOR; CHIARELLO, 2008).

De acordo com Cominett et al. (2011), o selênio (presente em cereais integrais, castanhas e amêndoas) tem importante função antioxidante, principalmente, devido à sua participação no sítio ativo da enzima glutathione peroxidase e selenoproteínas, participantes do metabolismo de determinados órgãos. Viaro e Viaro (2001) relataram sobre a importância do selênio para a saúde, atuando principalmente, como agente para prevenção de câncer e doenças crônicas.

Segundo Leite e Sarni (2003), a vitamina E (alfa-tocoferol) representa o principal antioxidante das membranas celulares. Os principais alimentos que contém vitamina E são gérmen de trigo, avelã, amêndoas e óleos poliinsaturados extraídos de vegetais, como algodão, milho e soja.

Peluzio, Rosa e Oliveira (2010) citam o ácido ascórbico (vitamina C) como importante vitamina antioxidante devido à sua propriedade de ceder e receber elétrons, tornando-se

assim, elemento importante na prevenção e tratamento ao câncer. Além disso, a vitamina C auxilia na diminuição do risco para doenças cardiovasculares, hipertensão e incidência de catarata. É considerada um antioxidante fisiológico versátil, pois pode atuar no meio intra e extracelular.

Nasser et al. (2011) concluíram que o aumento das reservas de flavonas e vitamina C provenientes da ingestão regular de suco de laranja provocou melhora expressiva na capacidade antioxidante no sangue, porém, não apresentou efeito sobre a peroxidação lipídica. Todavia, Aptekmann e Cesar (2013) investigaram o consumo de suco de laranja em longo prazo (tempo superior a 12 meses), encontrando como resultado menores níveis de colesterol total, LDL-colesterol e razão LDL/HDL.

Resultados de estudos epidemiológicos demonstram que a ingestão adequada de alimentos antioxidantes (frutas e hortaliças) pode retardar ou prevenir o aparecimento de câncer, inibindo danos oxidativos em macromoléculas (SILVA, NAVES, 2001). De acordo com Vidal et al. (2012) os compostos fenólicos, responsáveis pela cor, adstringência, aroma e estabilidade oxidativa dos alimentos, são também considerados antioxidantes. Entre os principais pode-se citar:

Resveratrol e quercitina: encontrados em uva, vinho tinto e maçã, favorecem a produção de HDL-colesterol e redução da produção do LDL-colesterol, diminuindo os riscos para problemas cardiovasculares e proliferação de células tumorais por inibição da proteína que regula a proliferação celular;

Antoxantina: combate a formação de tumores, processos inflamatórios e alérgicos. Está presente na batata, morango, cebola, uva, laranja e tangerina;

Antocianina: diminui a oxidação celular evitando cânceres e algumas alergias, além de atuar também como antiinflamatório e prevenir doenças cardíacas. É encontrada no açaí, uva, jabuticaba e amora;

Fitoestrógenos: encontrados em leguminosas como a soja, ervilha e amendoim, ajudam na diminuição do risco de osteoporose e câncer de mama;

Flavanóides: presentes em soja, frutas cítricas, tomate e pimentão, atuam como anti-inflamatórios, na prevenção do câncer e diarreias;

Taninos: atuam como antioxidantes, antissépticos, vasoconstritores e estão presentes na soja, laranja, mamão, pêsego e milho;

Ainda segundo Vidal et al. (2012) os carotenoides também são agentes antioxidantes com importante papel no sistema imunológico. São pigmentos de cor vermelha, verde, alaranjada ou amarela e são encontrados nos vegetais que atuam na fotossíntese. Os mais conhecidos são:

Betacaroteno: encontrado na abóbora, cenoura, mamão, manga e couve, diminui o risco de câncer e de doenças cardiovasculares, além de atuar na saúde da visão;

Licopeno: atua na prevenção de câncer de próstata e reduz os níveis de colesterol. É encontrado no tomate e derivados, goiaba vermelha, pimentão vermelho, melancia e beterraba.

O uso de agentes antioxidantes pode representar uma nova abordagem na inibição dos danos provocados pelos radicais livres. Entretanto, farmacologicamente aplicados, esse agentes podem interferir nas atividades enzimáticas e estruturas das membranas não provocando os mesmos benefícios das frutas e vegetais, ou até mesmo causando prejuízo sobre o desenvolvimento de diferentes tipos de tumores (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

Nutrigenômica

Após a conclusão do projeto Genoma Humano em 2003 e baseado no fato que estamos expostos à alimentação desde a vida intrauterina e continuarmos nos alimentando por toda a vida, acredita-se que a alimentação seja um importante fator ambiental envolvido na modulação da expressão gênica. Essa linha de pensamento deu origem à nutrigenômica, ciência que busca compreender as interações entre alimentação e as funções de todos os genes com o objetivo de promover a saúde e reduzir o risco de doenças crônicas não transmissíveis (CONTI, 2010).

Após o sequenciamento do DNA humano, verificou-se que, apesar das diferenças entre os indivíduos referentes aos seus fenótipos, como cor da pele, cabelo, peso e altura, seus genomas apresentam similaridade de aproximadamente 99,9%. A pequena variação interindividual de 0,1% refere-se a alterações discretas no DNA conhecidas como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) que podem levar a mudanças significativas na estrutura, função, quantidade ou localização das proteínas codificadas, alterar processos fisiológicos e influenciar o risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), as necessidades de nutrientes e resposta aos alimentos (CONTI; MORENO; ONG, 2010).

A nutrigenômica é considerada chave para a nutrição nesta década, baseando-se na interação gene-nutriente e tem como objetivo principal o estabelecimento de dietas personalizadas, com base no genótipo, para a promoção da saúde e a redução do risco de DCNTs como as doenças cardiovasculares, câncer, diabetes entre outras (FIALHO; MORENO; ONG, 2008)

Bouchard-Mercier et al. (2013) relatam que a expressão dos genes varia de acordo com o padrão da dieta, influenciando o risco para DCNTs. Do ponto de vista genético, para estimar o risco dessas doenças seria necessário conhecer o impacto de milhões de polimorfismos distribuídos no genoma.

A capacidade dos nutrientes e dos Compostos Bioativos dos Alimentos (CBA) modularem a expressão gênica deve ser considerada na escolha de alimentos com o intuito de evitar a ocorrência de DCNTs (CONTI; MORENO; ONG, 2010).

Interação dieta, genética e neoplasias

Os nutrientes presentes nos alimentos parecem ser uma das principais causas de risco de câncer, podendo induzir alterações nos padrões de metilação do DNA e expressão genética, levando a eventos celulares e moleculares importantes na prevenção do câncer (ARDEKANI; JABBARI, 2009). Aggarwall e Shishodia (2006) corroboram esta afirmação apontando também que a dieta é um dos fatores determinantes no prognóstico da neoplasia e que compostos bioativos dos alimentos atuam como agentes protetores contra o câncer. Do ponto de vista da nutrigenômica, nutrientes e compostos bioativos podem ser interpretados como sinais que, ao serem detectados por sensores celulares, desencadearão alterações na expressão gênica levando ao aumento e/ou redução da síntese de proteínas, de modo que ocorram

adaptações às mudanças metabólicas e a homeostase seja mantida (MULLER; KERSTEN, 2003).

Bouchard-Mercier et al. (2013) observaram indivíduos com dois padrões dietéticos diferentes com o objetivo de verificar a influência da alimentação na expressão genética. O grupo 1 caracterizou-se pelo alto consumo de vegetais, frutas, alimentos integrais e baixo consumo de produtos refinados e industrializados. No segundo grupo prevaleceu a ingestão de sobremesas, doces, produtos refinados e carnes processadas industrialmente. Os autores concluíram nesse estudo que os diferentes padrões de expressão genética estão relacionadas às respostas imune/inflamatória, câncer e doenças cardiovasculares, sendo que o segundo grupo apresentou maior probabilidade inflamação, câncer e doenças cardiovasculares.

Todo processo metabólico envolve a ação de diversas proteínas produzidas a partir de moléculas de RNA (ácido ribonucleico) mensageiro (RNAm) transcritas em uma determinada célula, em um tecido ou no organismo. Alterações nos níveis de RNAm, bem como de proteínas, incluindo transportadores, enzimas e receptores, são importantes determinantes do fluxo de nutrientes ou metabólitos pela via bioquímica (RIST; WENZEL; DANIEL, 2006).

A metilação do DNA é a reação que envolve a adição do radical metil (CH₃) especialmente em regiões promotoras de genes, que pode anular a sua expressão. Essa reação é catalisada por uma família de enzimas denominadas DNA metiltransferases (DNMTs) que utilizam a S-adenosilmetionina (SAM) como doadora do radical metil. É importante destacar que a disponibilidade da SAM é diretamente influenciada pela dieta. O folato ou ácido fólico, as vitaminas B12 e B6, a colina e a betaína são conhecidos como doadores do grupo metil e metabolicamente estão relacionados à formação da metionina e, conseqüentemente, à sua conversão em SAM (CASTRO; WAITZBERG, 2013). Acredita-se que a hipermetilação em histonas (proteínas simples presentes no cromossomo humano) pode modular mecanismos para a prevenção e a supressão do câncer. A hipermetilação leva ao silenciamento do gene pela supressão da transcrição, enquanto a hipometilação está envolvida na gênese de vários tipos de câncer, como o câncer hepatocelular e de próstata (AGGARWAL; SHISHODIA, 2006).

A enzima HDAC (desacetilase de histona) tem atividade aumentada em tumores, eliminando genes supressores tumorais e genes de reparo ao DNA. Entretanto, componentes dietéticos como o butirato (ácido graxo de cadeia curta proveniente da fermentação das fibras solúveis), o dialil dissulfeto (fitoquímico presente no alho e na cebola) e o sulforato

(fitoquímico presente no brócolis) podem inibir a atividade da HDAC (CASTRO; WAITZBERG 2013).

Outra interação importante, relatada por Davis e Milner (2011) comprova a interação genética-nutriente da vitamina D. Enquanto a fortificação desse nutriente pode reduzir o risco de alguns tipos de cânceres, pode também induzir ao aparecimento de outros. Os autores acreditam que esse fato ocorra devido à hipervitaminose de vitamina D e sugerem o seguimento da ingestão nos níveis recomendados pelo “Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences”, ou seja, 15 mcg por dia para indivíduos entre 1 e 70 anos de idade.

Kornman, Martha e Duff (2004) afirmam que, como as neoplasias têm características inflamatórias, os principais SNPs estão relacionados à síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF)- α , com polimorfismo na posição 308 da região promotora que codifica essa citocina, representado pelo genótipo GA ou AA; a interleucina (IL) 1 β , com polimorfismo na região -511, representado pelo genótipo CT ou TT e IL-6 com polimorfismo na região -174, com genótipo relacionado ao alelo G.

Devido à grande quantidade de variáveis envolvidas nos pacientes oncológicos, como, tempo de descoberta da doença, localização, tipo de tumor, idade, medicação e tipo de tratamento, torna-se extremamente difícil conduzir estudos cujos resultados não sejam confundidos pela ampla variedade desses fatores. Entretanto, é claro o benefício da dieta imunomoduladora em pacientes submetidos à tratamento cirúrgico, no pré-operatório de cirurgias de grande porte abdominal, diminuindo complicações sépticas e inflamatórias, no período pós operatório, associado ao tempo de internação hospitalar (OLIVEIRA; BONETI; PIZZATO, 2010).

Considerações Finais

O conhecimento básico relacionado à nutrigenômica é de suma importância do ponto de vista preventivo e/ou estratégico a fim de atenuar os danos causados pelas neoplasias. Por se tratar de uma ciência recente e em franca expansão muitos estudos ainda se fazem necessários para tornar real sua aplicabilidade prática. Entretanto, inúmeras descobertas relatam a interação entre compostos bioativos dos nutrientes encontrados nos alimentos e o material genético.

Referências

AGGARWAL, B. B.; SHISHODIA, S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem. Pharmacol.*, v. 71, n. 10, p. 1397-1421, 2006.

APTEKMAN, N. P.; CESAR, T. B.; Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderately hypercholesterolemic subjects. *Lipids in Health and Disease*, v. 12, n. 119, p. 1-10, 2013.

ARDEKANI, A. M.; JABBARI, S.; Nutrigenomics and cancer. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, v. 1, n. 1, p. 9-17, 2009

BARBOSA et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 23, n. 4, p. 630-643, 2010.

BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G.; Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 12, n. 2, p. 123-130, 1999.

BOUCHARD-MERCIER et al. Associations between dietary patterns and gene expression profiles of healthy men and women: a cross-sectional study. *Nutrition Journal*, v. 12, n. 24, p. 1-13, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014. 124p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. ABC do Câncer: abordagens básicas para o combate do câncer. Rio de Janeiro, 2011a. 128p.

BRASIL, Tribunal de Contas da União. Relatório de Auditoria Operacional – Política Nacional de Atenção Oncológica. Brasília, 2011b. 135p.

CASTRO, R. C. B.; WAITZBERG, D. L., Nutrigenômica e câncer: qual a evidência? *Onco&*, n. 17, p. 38-42, 2013.

COMINETTI et al. Considerações sobre estresse oxidativo, selênio e nutrigenética. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim.*, São Paulo, SP, v. 36, n. 3, p. 131-153, 2011.

CONTI, A.; Nutrigenômica: a ciência da nutrição na era pós genoma. *Food Ingredients Brasil*, n. 15, p. 44-46, 2010.

CONTI, A.; MORENO, F.S.; ONG, T.P. Nutrigenômica: revolução genômica na Nutrição. *FCienc. Cult.*, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 4-5, 2010.

DAVIS, D. C.; Milner, J. A.; Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2011.

- DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S.; Ciências Nutricionais: Aprendendo a aprender. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2008. 760p.
- FIALHO, E.; MORENO F.S.; ONG, T.P. Nutrição no pós-genoma: fundamentose aplicações de ferramentas ômicas. Rev. Nutr., Campinas, v. 21, n. 6, p. 757-766. 2008.
- KORNMAN, K. S.; MARTHA, P. M.; DUFF, G. W. Genetic variations and inflammation: a practical nutrigenomics opportunity. Nutrition, v. 20, n. 1, p. 44-9, 2004.
- KUMAR, V; COTRAN R. S.; ROBBINS S. L.; Patologia Básica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 608p.
- LEITE, H. P.; SARNI, R. S. Radicais livres, anti-oxidantes e nutrição. Rev. Bras. Nutri. Clin., São Paulo, v. 18, n. 2, p. 87-94, 2003.
- MULLER, M.; KERSTEN, S. Nutrigenomics: goals and strategies. Nat. Rev. Genet., v. 4, p. 315-322, 2003.
- NASSER et al. Avaliação do estresse oxidativo no sangue de consumidores habituais de suco de laranja. Rev. Ciênc Farm Básica Apl., Araraquara, v. 32, n. 2, p. 275-279, 2011.
- OLIVEIRA, H. S. D.; BONETI, R. S.; PIZZATO, A. C. Imunonutrição e o tratamento do câncer. Porto Alegre. Rev. Ciência e Saúde, São Paulo, v. 3, n.2, 59-64, 2010.
- PELUZIO, M. C. G; ROSA, D. D.; OLIVEIRA, V. P. Vitaminas Antioxidantes. In: COSTA, N. M. B.; ROSA, C. O. B. Alimentos Funcionais: componentes bioativos e efeitos fisiológicos. Rio de Janeiro: Rubio, 2010, p. 37-57.
- PENAFORTE F. R. O., JORDÃO-JÚNIOR, A. A.; CHIARELLO, P. G. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S.; Ciências Nutricionais: Aprendendo a aprender. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2008, p. 637-650.
- PEREIRA, B. C.; PEREIRA, A. K. F. T. C.; Radicais livres: uma nova abordagem. Rev. Saúde Quântica. v. 1, n. 1., p. 35-42, 2012.
- RIST, M.J.; WENZEL U, D. H. Nutrition and food science go genomic. Trends Biotechnol, v. 24, n4, p:172-178. 2006.
- SILVA, C. R. M.; NAVES, M. M. V. Suplementação de vitaminas na prevenção de câncer, Rev. Nutr. Campinas, v. 14, n. 2, p. 135-143, 2001.
- SILVA, A. C.; ALVES, R. C.; PINHEIRO, L. S. As implicações da caquexia no câncer. e-Scientia, Belo Horizonte, v. 5, n. 2, p. 49-56, 2012.
- SORG, O.; Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality ? C.R. Biologies, v. 327, p. 649-62, 2004.

TOSCANO et al.. Câncer: implicações nutricionais. Com. Ciências Saúde. v.19, n. 2, p. 171-180, 2008.

VIARO, R. S., VIARO, M. S. Disciplinarum Scientia. Série: Ciên. Biol. e da Saúde, Santa Maria, v.2, n.1, p.17-21, 2001

VIDAL et al. A ingestão de alimentos funcionais e sua contribuição para a diminuição da incidência de doenças. Cadernos de Graduação – Ciências biológicas e da Saúde, Aracaju, v 1, n. 15, p. 43-52, 2012.

Recebido em 14/04/2015

Aprovado em 10/08/2015