



## Efeitos anti-cancerígenos dos polifenóis: Uma revisão integrativa da literatura

Anthony Victor Lima<sup>1\*</sup>, Bruna dos Santos Teles<sup>1</sup>, Maria Eduarda Nogueira<sup>1</sup>, Stéfany Duarte Rocha<sup>1</sup>, Jerônimo Vieira Dantas Filho<sup>2</sup>, Francisco Carlos da Silva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmicos (as) do Curso de Medicina, Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR, Ji-Paraná, RO, Brasil. E-mail: contafiesmed@gmail.com.

<sup>2</sup> Doutor em Ciência Veterinária, Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR, Ji-Paraná-RO.

<sup>3</sup> Doutor em Biologia Celular e Molecular aplicado à Saúde, Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR, Ji-Paraná-RO.

### 1. Introdução

Os novos hábitos alimentares e o aumento da expectativa de vida, tem provocado aumento dos casos de câncer nos últimos anos, sobretudo em países desenvolvidos e em desenvolvimento (GOMEZ-MORENO et al., 2020; QIU et al., 2021) e isso representa um grande desafio para ciência médica.

Diante dessas perspectivas, há um consenso sobre a importância do surgimento de novas estratégias que tragam resultados satisfatórios de prevenção, essenciais para mitigar o impacto crescente dos casos de doenças degenerativas como o câncer. Entre as estratégias revisadas na literatura atualizada existe um interesse crescente na melhora da dieta alimentar rica em polifenóis, compostos bioativos amplamente encontrados nos alimentos de origem vegetal, conhecidos por impedir processos oxidativos na célula, desencadeadores de câncer (KRIS-ETHERTON et al., 2002; SCHWINGSHACKL et al., 2020; DA SILVA OLIVEIRA et al., 2020; HURKUL et al., 2024).

Os polifenóis é uma classe de fitoquímicos que têm sido objeto de vários estudos devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiploriferativas, e podem desempenhar um papel crucial na prevenção do câncer (DA SILVA OLIVEIRA et al., 2020; RODRÍGUEZ-ARCE & SALDÍAS, 2021; DEEPIKA & MAURYA, 2022). São bioativos que ocorrem em concentrações significativas em algumas frutas, chás e outras fontes de vegetais, e vários estudos sugerem que seu consumo está associado a um menor risco de diversos tipos de câncer (TERMINI et al., 2020; FARHA et al., 2022). Diante disso, os objetivos deste estudo foi analisar o papel dos polifenóis na prevenção do câncer, destacando suas propriedades antioxidantes, citotóxica, antimutagênica, antiproliferativas e quimiopreventiva, conforme descrito na literatura atualizada.

### 2. Materiais e métodos

Este estudo foi realizado através de uma revisão integrativa da literatura. As fases desta revisão foram: definição do tema e desenho do estudo, critérios para a seleção dos estudos, pesquisa e avaliação dos dados, interpretação dos resultados e produção da revisão. O levantamento dos artigos foi realizado nos principais periódicos indexados na base de dados PubMed e Google Acadêmico, utilizando-se os descritores: polifenóis, quimioprevenção, câncer, correspondentes ao idioma do banco de dados consultado. Os critérios de inclusão para a seleção do estudo foram: artigos científicos, incluindo pesquisas originais e revisões, disponíveis eletronicamente, divulgados nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, em periódicos nacionais e internacionais, publicados a partir do ano de 2002. Os critérios de exclusão foram artigos em duplicidade, dissertação, teses, resumos, e qualquer um destes que não respondesse à problemática desta pesquisa.

### 3. Resultados e Discussões

Através deste estudo, no primeiro momento utilizando o operador booleano, “AND”, foram localizados 194 artigos no PubMed e 412 artigos no Google Acadêmico de acordo com os critérios de inclusão e que possuíam as palavras-chave utilizadas, entretanto, desse total, apenas 30 artigos possuíam relação direta com os objetivos propostos nesta pesquisa, e destes, 5 estão em destaque na tabela 1.

De acordo com Sung et al., (2020), ocorreram cerca de 18,1 milhões de novos casos de câncer, com exceção de câncer de pele não melanoma, e quase 10 milhões de mortes por câncer em 2020. Em geral, a incidência de novos casos e mortalidade por câncer vem crescendo de forma rápida, e embora já tenha sido considerado uma doença mais comum em países desenvolvidos, de alta renda, atualmente tem sido visto como um problema de saúde pública mais importante em todo mundo (UBAGO-GUISADO et al., 2021). A carga maior de casos de câncer pode ser considerado um reflexo, em parte, do declínio da fertilidade e da longevidade, além disso, as mudanças econômicas, sociais e de estilo de vida devido a globalização e desenvolvimento socioeconômico (WILD et al., 2020; SUNG et al., 2020).

**Quadro 1.** Resumo dos mecanismos de ação dos polifenóis Catequinas e Isoflavonas em demonstrando efeitos de quimioprevenção. **Fonte:** O autor.

<b>Autor/ano</b>	<b>Polifenol estudado</b>	<b>Mecanismo de ação demonstrado no estudo</b>
YU et al., (2014)	Isoflavonas	Ação estrogênica bloqueando os ciclos da mitose.
SARKAR et al., (2002); CHEN et al., (2015)	Isoflavonas	Inibição das vias de sinalização c-erB-2, MMP-2 e MMP-9, que afetam a transdução de sinalização IGF-1R / p-Akt.
TSAI YJ & CHEN (2011)	Catequinas	Potencial antioxidante que neutraliza a ação de radicais livres, protegendo o DNA de danos oxidativos.
UMRAN & AL-MUSAWI (2010)	Catequinas	Efeito citotóxico resultando na inibição da proliferação de células cancerígenas humanas.
TSAI YJ & CHEN, 2016	Catequinas	Atuam no ciclo celular na fase G2, nas vias STAT3-NFκB e PI3K/AKT/mTOR protegendo contra o estresse oxidativo.

Além dos fatores extrínsecos, como relatados anteriormente, o surgimento de doenças degenerativas como o câncer possui forte ligação com fatores genéticos. Alguns tipos, como o de mama e colorretal, possuem uma clara predisposição genética que pode ser herdada por várias gerações. Um exemplo disso é a mutação dos genes BRCA 1 e BRCA2 que estão fortemente associadas ao câncer de mama e ovário (SEKI et al., 2023), enquanto as mutações em genes como o APC estão ligadas à Polipose Adenomatosa Familiar, uma condição que aumenta o risco de surgimento do câncer do colorretal (FANG et al., 2022).

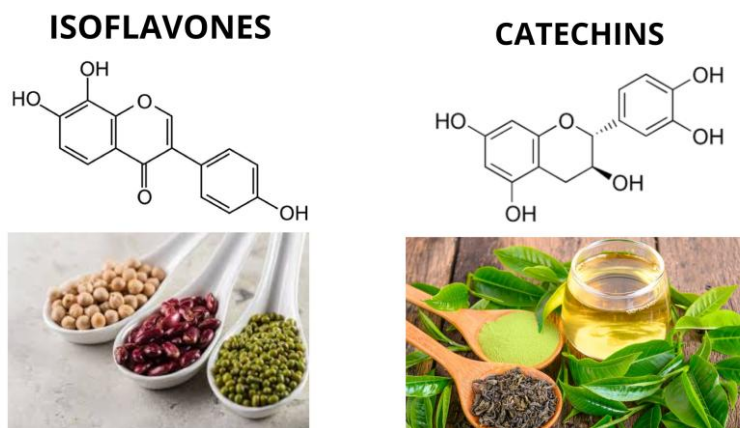
No entanto, apesar de fatores extrínsecos e intrínsecos, é importante destacar que fatores modificáveis, como a dieta alimentar, exercem um papel significativo na prevenção do câncer. Evidências científicas recentes demonstram que dietas ricas em polifenóis, como aquelas baseadas em frutas, vegetais e chás, reduz significativamente o risco de desenvolver o câncer (RUSKOVSKA et al., 2020). Neste contexto, uma discussão promissora envolve o consumo de componentes dietéticos, considerados quimiopreventivos, como os polifenóis, que inibem o desenvolvimento do câncer, impedindo danos ao DNA, o que pode levar à malignidade, ou revertendo ou bloqueando a divisão de células pré-malignas (RANJAN et al., 2019).

A relevante compreensão da biologia do câncer e identificação de alvos moleculares, tem aumentado o interesse na área da quimioprevenção e demonstrado o sucesso na prevenção de alguns cânceres como o de mama, próstata e cólon (GOLEMIS et al., 2018).

Os componentes dietéticos como os polifenóis isoflavonas, catequinas e demais fitoquímicos como capsaicina, cucurbitacina B, licopenos, isotiocianato de benzila, isotiocianato de fenetila e piperlongumina, demonstram através de ensaios clínicos efeitos inibitórios em células cancerígenas, indicando efeito quimiopreventivo (RANJAN et al., 2019; SAMANTA et al., 2019).

Destacamos neste estudo em particular, os polifenóis isoflavonas e catequinas (figura 1) que possuem efeitos significativos.

Primeiramente, as isoflavonas, encontradas principalmente na soja, lentilha, feijão e grão de bico (TEPAVCEVIĆ et al., 2010; RANJAN et al., 2019), possui ação estrogênica e são conhecidos por bloquear ou impedir os ciclos da mitose, além de promoverem a morte programada de células cancerígenas (YU et al., 2014). Outro mecanismo de ação das isoflavonas é através da inibição das vias de sinalização c-erB-2, MMP-2 e MMP-9, que afeta a transdução de sinalização IGF-1R / p-Akt (SARKAR et al., 2002; CHEN et al., 2015).



**Figura 1:** Representação estrutural das moléculas catequinas e isoflavonas, dois polifenóis dietéticos com potenciais efeitos quimiopreventivos. **Fonte:** O autor.

Por outro lado, as catequinas encontradas principalmente em chá verde (NALDI et al., 2015; TSAI YJ & CHEN, 2016), de forma geral, possui um ótimo potencial antioxidante que neutraliza a ação de radicais livres, protegendo o DNA de danos oxidativos, que podem iniciar o processo cancerígeno. Mais especificamente, atuam no ciclo celular na fase G2, nas vias STAT3-NFκB e PI3K/AKT/mTOR protegendo contra o estresse oxidativo (MABUCHI et al., 2015; TU et al., 2016; TSAI YJ & CHEN, 2016) e demonstrou efeito citotóxico resultando na inibição da proliferação de células cancerígenas humanas (UMRAN & AL-MUSAWI, 2010; YUAN et al., 2011). Neste sentido, percebe-se que as duas classes de polifenóis destacadas

neste estudo desempenham papéis importantes na quimioprevenção, sendo objetos de diversos estudos clínicos (RANJAN et al., 2019; SAMANTA et al., 2019).

#### 4. Considerações finais

Os resultados deste estudo evidenciam o papel dos polifenóis, especialmente isoflavonas e catequinas, na quimioprevenção do câncer. Foi demonstrado que os polifenóis atuam como antioxidantes ao neutralizar os radicais livres, protegendo o DNA de danos oxidativos que poderiam iniciar o processo de carcinogênese. Essa proteção contra o estresse oxidativo envolve a atuação em vias moleculares como STAT3-NFκB e PI3K/AKT/mTOR. Eles também possuem ação citotóxica, como observada nas catequinas, que inibem a proliferação de células cancerígenas humanas ao interferirem na fase G2 do ciclo celular. Quanto à ação antimutagênica, os polifenóis previnem danos ao DNA, impedindo mutações que poderiam levar ao câncer, além de revertê-las ou bloquear a divisão de células pré-malignas. Por fim, os polifenóis apresentam ação antiproliferativa e quimiopreventiva por meio da inibição de vias de sinalização como c-erB-2, MMP-2 e MMP-9, afetando a transdução de IGF-1R/p-Akt e bloqueando os ciclos de mitose, o que promove a morte de células cancerígenas. Além disso, a análise dos fatores genéticos e ambientais, em conjunto com a adoção de uma dieta rica em alimentos naturais, reforça a necessidade de hábitos alimentares saudáveis como estratégia de prevenção do câncer. Assim, o estudo conclui que a incorporação de polifenóis na dieta pode ser uma abordagem promissora para reduzir o risco de desenvolvimento de câncer, destacando a importância de mais pesquisas para validar e expandir esses achados, contribuindo para a saúde pública e a diminuição da incidência de doenças relacionadas ao câncer.

#### 5. Referências

- CHEN, Jun et al. Genistein induces apoptosis by the inactivation of the IGF-1R/p-Akt signaling pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Food & function*, v. 6, n. 3, p. 995-1000, 2015.
- DA SILVA OLIVEIRA, Rafaela et al. Ação quimiopreventiva dos fitoquímicos por meio da regulação do fator de transcrição Nrf2: revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 66, n. 1, 2020.
- DEEPIKA; MAURYA, Pawan Kumar. Health benefits of quercetin in age-related diseases. *Molecules*, v. 27, n. 8, p. 2498, 2022.
- FANG, Xingyuan; SVITKINA, Tatyana M. Polipose adenomatosa coli (APC) na migração celular. *Revista europeia de biologia celular*, v. 101, n. 3, p. 151228, 2022.
- FARHA, Arakkaveetil Kabeer et al. The anticancer potential of the dietary polyphenol rutin: Current status, challenges, and perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 62, n. 3, p. 832-859, 2022.
- GOLEMIS, Erica A. et al. Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. *Genes & development*, v. 32, n. 13-14, p. 868-902, 2018.
- GOMEZ-MORENO, Carolina; VERDUZCO-AGUIRRE, Haydeé; SOTO-PEREZ-DE-CELIS, Enrique. *Oncologia geriátrica no México*. *ecancermedicalscience*, v. 14, 2020.

HURKUL, M. Mesud et al. Investigation of Health Effects of Major Phenolic Compounds in Foods: Extraction Processes, Analytical Approaches and Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, p. 1-35, 2024.

KRIS-ETHERTON, Penny M. et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *The American journal of medicine*, v. 113, n. 9, p. 71-88, 2002.

MABUCHI S, KURODA H, TAKAHASHI R, SASANO T. A via PI3K/AKT/mTOR como alvo terapêutico no câncer de ovário. *Gynecol Oncol*. Abril de 2015; 137(1):173-9.

NALDI M, FIORI J, GOTTI R, PÉRIAT A, VEUTHEY JL, GUILLARME D, ANDRISANO V. UHPLC determination of catechins for the quality control of green tea. *J Pharm Biomed Anal*. 2014 Jan;88:307-14.

QIU, Haibo; CAO, Sumei; XU, Ruihua. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer communications*, v. 41, n. 10, p. 1037-1048, 2021.

RANJAN, Alok et al. Role of phytochemicals in cancer prevention. *International journal of molecular sciences*, v. 20, n. 20, p. 4981, 2019.

RODRÍGUEZ-ARCE, Esteban; SALDÍAS, Marianela. Antioxidant properties of flavonoid metal complexes and their potential inclusion in the development of novel strategies for the treatment against neurodegenerative diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 143, p. 112236, 2021.

RUSKOVSKA, Tatjana; MAKSIMOVA, Viktorija; MILENKOVIC, Dragan. Polyphenols in human nutrition: from the in vitro antioxidant capacity to the beneficial effects on cardiometabolic health and related inter-individual variability—an overview and perspective. *British Journal of Nutrition*, v. 123, n. 3, p. 241-254, 2020.

SAMANTA, Suman Kumar et al. Dietary phytochemicals/nutrients as promising protector of breast cancer development: a comprehensive analysis. *Pharmacological Reports*, v. 74, n. 4, p. 583-601, 2022.

SCHWINGSHACKL, Lukas; MORZE, Jakub; HOFFMANN, Georg. Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. *British journal of pharmacology*, v. 177, n. 6, p. 1241-1257, 2020.

SEKI, Akina et al. Clinicopathological and imaging features of ductal carcinoma in situ in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Disease*, v. 42, n. 1, p. 5-15, 2023.

SARKAR, Fazlul H.; LI, Yiwei. Mechanisms of cancer chemoprevention by soy isoflavone genistein. *Cancer and Metastasis Reviews*, v. 21, p. 265-280, 2002.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TEPA-VČE-VIČ, Vesna et al. Isoflavone composition, total polyphenolic content, and antioxidant activity in soybeans of different origin. *Journal of medicinal food*, v. 13, n. 3, p. 657-664, 2010.

TERMINI, Deborah et al. Curcumina contra o câncer de próstata: evidências atuais. *Biomoléculas*, v. 10, n. 11, p. 1536, 2020.

TSAI YJ, CHEN BH. Preparation of catechin extracts and nanoemulsions from green tea leaf waste and their inhibition effect on prostate cancer cell PC-3. *Int J Nanomedicine*. 2016 May 6;11:1907-26.

TU Y, KIM E, GAO Y, RANKIN GO, LI B, CHEN YC. Theaflavin-3, 3'-digallate induces apoptosis and G2 cell cycle arrest through the Akt/MDM2/p53 pathway in cisplatin-resistant ovarian cancer A2780/CP70 cells. *Int J Oncol*. 2016 Jun;48(6):2657-65.

UBAGO-GUISADO, Esther et al. Evidence update on the relationship between diet and the most common cancers from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study: a systematic review. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3582, 2021.

UM-RAN M. A.; AL-MU-SA-WI W. F. The Combination effects of Lectin extracted from mushroom *Agaricus bisporus* and Chemotherapy by Doxorubicin and Mytomycin-C in Cytotoxicity on some tumor cells in vitro. *journal of kerbala university*, v. 8, n. 2, 2010.

WILD, Chris; WEIDERPASS, Elisabete; STEWART, Bernard W. (Ed.). *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. International Agency for Research on Cancer, 2020.

YU, Dayeon et al. Genistein attenuates cancer stem cell characteristics in gastric cancer through the downregulation of Gli1. *Oncology reports*, v. 31, n. 2, p. 673-678, 2014.

YUAN, Jian-Min; SUN, Canlan; BUTLER, Lesley M. Tea and cancer prevention: epidemiological studies. *Pharmacological research*, v. 64, n. 2, p. 123-135, 2011.