

As vitaminas e minerais relacionados à estabilidade genômica e à proteção ao câncer

The vitamins and minerals related to genomic stability and cancer protection

ABSTRACT

FERRAZ, C. M.; STELUTI, J.; MARCHIONI, D. M. L. The vitamins and minerals related to genomic stability and cancer protection. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 35, n. 2, p. 181-199, ago. 2010.

Certain vitamins and minerals work in maintaining genomic stability, therefore showing a potential action in cancer prevention. The objective of this work is a literature review to ascertain the current status of knowledge on protective mechanisms against cancer, the evidence obtained from epidemiological studies and recommendations for dietary intake of micronutrients related to genomic stability: vitamins C, D, E, B6, B12, folate and calcium. A deficiency of folate, B6, B12 seems to cause chromosome breaks and micronucleus formation. Vitamins C and E have antioxidant action. Vitamin C has the ability to neutralize carcinogens and vitamin E protects the cell oxidizable substrates. Calcium and vitamin D are involved in regulation of cell proliferation and differentiation, induction of apoptosis and inhibition of angiogenesis. Epidemiological studies have shown increased risk for cancer at various sites associated with low intake of these vitamins and calcium.

Keywords: Genomic Instability.

DNA Damage. Neoplasms.

Vitamins. Minerals.

**CAROLINA MARIANO
FERRAZ¹; JOSIANE
STELUTI¹; DIRCE MARIA
LOBO MARCHIONI¹**

¹Departamento de Nutrição,
Faculdade de Saúde
Pública, Universidade
de São Paulo.

Endereço para

correspondência:

Dirce Maria Lobo Marchioni
Departamento de Nutrição,
Faculdade de Saúde
Pública, Universidade
de São Paulo.

Avenida Dr. Arnaldo, 715,
CEP 01246-904

Cerqueira César

São Paulo - SP, Brasil.

e-mail: marchioni@usp.br

Apoio Financeiro:

Fundação de Amparo à
Pesquisa do Estado de
São Paulo FAPESP, pelo
recurso (bolsa) de apoio
técnico concedido.

RESUMEN

Ciertas vitaminas y minerales actúan en la mantención de la estabilidad genómica, por lo tanto, con potencial de acción en la prevención del cáncer. El objetivo de este trabajo es una revisión bibliográfica para conocer el estado actual del conocimiento sobre los mecanismos de protección contra el cáncer, las evidencias obtenidas en los estudios epidemiológicos y recomendaciones para la ingestión de micronutrientes relacionados con la estabilidad genómica: vitaminas C, D, E, B6, B12, ácido fólico y calcio. Las deficiencias de folato, B6, B12 aparentemente provocan rupturas cromosómicas y formación de micro-núcleos. Las vitaminas C y E poseen acción antioxidante. La vitamina C tiene capacidad de neutralizar los agentes carcinógenos y vitamina E protege los substratos oxidables de las células. Calcio y vitamina D están implicados en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, la inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis. Los estudios epidemiológicos han demostrado un mayor riesgo de cáncer en diferentes regiones asociadas a un bajo consumo de estas vitaminas y calcio.

Palabras clave: Inestabilidad Genómica. Daño al ADN. Neoplasias. Vitaminas. Minerales.

RESUMO

Determinadas vitaminas e minerais atuam na manutenção da estabilidade genômica, portanto, com potencial ação na prevenção do câncer. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica para verificar o estágio atual dos conhecimentos sobre os mecanismos de proteção ao câncer, as evidências obtidas nos estudos epidemiológicos e as recomendações para a ingestão dietética de micronutrientes relacionados à estabilidade genômica: vitaminas C, D, E, B6, B12, folato e cálcio. A deficiência de folato, B6 e B12 parece causar quebra no cromossomo e formação de micronúcleos. As vitaminas C e E tem ação antioxidante. A vitamina C tem habilidade em neutralizar substâncias carcinogênicas e a E protege os substratos oxidáveis das células. O cálcio e a vitamina D estão envolvidos na regulação da proliferação e diferenciação celular, indução da apoptose e inibição da angiogênese. Estudos epidemiológicos têm evidenciado maior risco para câncer em diversos sítios associado à baixa ingestão destas vitaminas e do cálcio.

Palavras-chave: Instabilidade Genômica. Dano ao DNA. Neoplasias. Vitaminas. Minerais.

INTRODUÇÃO

Atualmente, as doenças crônicas como obesidade, diabetes, câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias, hipertensão e o acidente vascular cerebral (AVC), configuram-se como as principais causas de mortalidade e incapacidade no mundo, sendo responsáveis por 60% dos 56,5 milhões de óbitos anuais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006), as doenças do aparelho circulatório e as neoplasias figuram como as maiores causas de óbitos no país.

Nesse contexto, destaca-se o câncer, presente em importantes proporções em todas as populações. A Agência Internacional para Pesquisas em Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou para o ano de 2008 que fossem 12,4 milhões de casos novos, 7,6 milhões de óbitos e 28 milhões de pessoas vivendo com câncer em todo o mundo. O câncer de mama, entre mulheres, e o de pulmão, entre os homens, são as neoplasias mais incidentes e as primeiras causas de óbito, relacionadas ao câncer. Estima-se que os casos incidentes de câncer devem aumentar para aproximadamente 27 milhões em 2030, e que o câncer poderá matar 17 milhões de pessoas (INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2008).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2008, 466.730 casos novos de câncer, sendo os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, os cânceres de próstata e de pulmão, no sexo masculino, e os cânceres de mama e de cólon do útero, no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observado no mundo (BRASIL, 2007).

Grandes progressos foram feitos pela comunidade científica na compreensão da evolução da doença. O câncer abrange um grupo de mais de 100 doenças e é caracterizado pelo crescimento anormal das células, resultado das alterações do material genético. As causas da patologia estão relacionadas principalmente, com a exposição a fatores endógenos (internos) e exógenos (ambiental) (BELTRÃO-BRAGA et al., 2006).

O câncer é uma doença complexa, relacionada, principalmente, com a idade do indivíduo e exposição a fatores mutagênicos. As células são modificadas pela expressão gênica e crescem de maneira anormal, invadindo outros tecidos e perturbando as funções normais. O surgimento do câncer, propriamente dito, é a partir de alterações no DNA, nos genes chaves envolvidos no controle da divisão celular e na forma em que a mensagem genética é traduzida. As mutações que ocorrem nos genes alteram a homeostasia celular, isto é, afetam a integridade dos tecidos e órgãos que dependem do equilíbrio entre a proliferação e a morte celular, resultando em um desbalanço celular decorrente da falha dos genes reguladores e, conseqüente, desenvolvimento de tumores e cânceres. O mesmo acontece quando uma célula acumula um número de mutações genéticas ao longo dos anos, ocorre instabilidade na célula, levando a um descontrole na proliferação e no crescimento celular (FENECH, 2002; WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007).

Ressalta-se que em células normais, os processos metabólicos são controlados por proteínas, produto da transcrição e tradução do DNA nuclear. Células de diferentes órgãos têm diferentes funções porque possuem um sistema de regulação dos genes que serão expressos, ativados ou inativados. Esta expressão gênica é regulada pelo promotor do gene localizado em determinadas regiões do DNA, bem como por fatores epigenéticos, ou seja, aqueles que alteram a expressão gênica, sem alterar sua sequência nucleotídica (STOVER; CAUDILL, 2008). Normalmente, as alterações na expressão gênica ocorrem pela variação no grau de metilação na região promotora de genes. A hipermetilação das regiões associa-se ao silenciamento da transcrição do gene, funcionando como um mecanismo de inativação do gene supressor tumoral em cânceres, enquanto a hipometilação pode estar associada à transcrição desordenada destes genes (JONES; BAYLIN, 2002; POGRIBNY et al., 2004; TSOU et al., 2002).

Vários mecanismos moleculares atuam na manutenção da integridade do genoma celular. Uma vez que uma célula sofre mutação, mecanismos operantes reparam as lesões no DNA, ou então induzem a apoptose. Na falha destes mecanismos, as células mutadas não são excluídas e nem reparadas, predispondo ao câncer. Embora os processos de reparo de DNA sejam rigorosos, irão ocorrer erros durante as trilhões de divisões celulares que ocorrem ao longo da vida. Isso pode resultar em um crescimento de células modificadas, favorecendo a expansão de sua população sobre as células normais no tecido. Alterações adicionais resultariam em uma célula com potencial canceroso (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007).

A exposição a fatores mutagênicos exógenos e/ou endógenos, como espécies reativas de oxigênio, e agentes cancerígenos, resulta no aumento das mutações genéticas e aberrações cromossômicas na população humana (FENECH; FERGUSON, 2001). Diversos estudos têm sido realizados com intuito de conhecer os principais fatores, ditos de risco ou protetores. Os fatores de riscos para ocorrências de mutações genéticas e aberrações cromossômicas são variados e vão desde agentes físicos, químicos e biológicos, até fatores exógenos como alimentação, nutrição, ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo e atividade física e fatores ambientais relacionados ao aparecimento de câncer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Estudos vêm evidenciando que o metabolismo e reparo do DNA são dependentes de uma ampla variedade de fatores dietéticos que atuam como cofatores ou substratos fundamentais nestas vias metabólicas (BULL; FENECH, 2008). Dessa forma, os micronutrientes são importantes biomarcadores, uma vez que estão envolvidos na formação de micronúcleos (MN) e estes são resultados de danos cromossômicos e mitóticos, para identificar fatores dietéticos essenciais para a estabilidade genômica (FENECH et al., 2005). Muitas vitaminas e minerais são fundamentais para manutenção do DNA e, que alterações nos seus níveis ideais produzem efeitos enzimáticos desordenados semelhantes aos causados por exposição a carcinogênicos (FENECH; FERGUSON, 2001).

Recentemente, outras pesquisas têm sido realizadas demonstrando a relação entre o impacto da dieta e a manutenção dos telômeros (estruturas presentes nas extremidades dos cromossomos, cuja principal função é protegê-los de quaisquer danos, garantindo a integridade do material genético que eles comportam), demonstrando a importância da dieta em relação à estabilidade cromossômica e genômica (BULL; FENECH, 2008). Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica para verificar o estágio atual dos conhecimentos sobre os mecanismos de proteção ao câncer, as evidências obtidas nos estudos epidemiológicos e as recomendações para a ingestão dietética de micronutrientes relacionados à estabilidade genômica: vitaminas C, D, E, B₆, B₁₂, folato e cálcio.

FOLATO

Folato é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, cujo nome deriva do latim *folium* que significa folha, pois foi isolado inicialmente na folha de espinafre em 1941. Em 1946, obteve a forma sintética desta vitamina, denominada ácido fólico (van der PUT et al., 2001).

A forma natural é referida como folato, que ocorre como poliglutamato. As fontes alimentares ricas nesta vitamina constituem uma ampla variedade de frutas e vegetais folhosos verdes escuros como espinafre, couve e brócolis, além de leguminosas, gema de ovo, fígado, peixes, gérmen de trigo entre outros (UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2005). Os processamentos, cocção e estocagem podem diminuir consideravelmente o folato do alimento (RAMAKRISHNAN et al., 2006).

O folato é cofator essencial em muitas reações do metabolismo intermediário, como: transferência de unidades de carbono, síntese de nucleotídeos, interconversão de aminoácidos (metionina-homocisteína), biossíntese de purinas e pirimidinas, compostos utilizados para formação de DNA e RNA, respectivamente ácido desoxirribonucleico e ácido ribonucleico (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998; ZIEGLER; LIM, 2007).

O Institute of Medicine, em 1998, publicou as recomendações para a ingestão de folato (*Dietary Reference Intakes*) segundo as variações em função da idade, sexo, estado fisiológico (gravidez e lactação). A RDA (*Recommended Dietary Allowance*) para homens e mulheres adultos é de 400µg/dia de equivalente dietético de folato.

A deficiência desta vitamina está relacionada com a baixa ingestão de frutas e verduras, e causa quebras no cromossomo humano. Sob condições de deficiência, o mecanismo de quebra se dá pela insuficiente metilação da uracila à timina, e posterior incorporação da uracila em DNA humano, ao invés de timina, levando a quebra do cromossomo e formação de micronúcleos. Resultado desta alteração na metilação do DNA é a perturbação da integridade do material genético, conseqüentemente, contribuição ao aumento de risco de câncer e, possivelmente, defeitos cognitivos, associados à deficiência da vitamina. Os níveis elevados de DNA-uracila e ruptura no cromossomo em seres humanos são revertidos pela administração de folato (BLOUNT et al., 1997; CHOI; MASON, 2000; CROTT et al., 2001).

Outros nutrientes, incluindo metionina, vitaminas B6 e B12, interagem metabolicamente com folato nestes processos e também podem influenciar no risco de câncer (BAILEY, 2003). Em estudos epidemiológicos, a baixa ingestão de folato está ligada ao aumento dos riscos de câncer de mama, ovário, esôfago, estômago, pâncreas, tecidos linfóides e cólon retal (ZIEGLER; LIM, 2007). No estudo caso controle de Shrubsole et al. (2001) realizado com a população urbana de Shangai, a ingestão de folato dietético no maior quintil, exerceu ação protetora à neoplasia mamária. Foi encontrada uma associação inversa (RR 0,71; IC95% [0,56-0,92]), porém o resultado foi mais expressivo quando houve participação dos seus cofatores, metionina, B6 e B12 nas análises; também visto no estudo de Zhang et al. (2003).

Estudos sugerem que uma dieta com baixa ingestão de folato está associada com o aumento do risco à neoplasia do cólon (HARNAK et al., 2002; KIM, 2004). Na meta-análise de Sanjoaquin et al. (2005), os estudos de coorte indicaram uma associação forte entre folato da dieta e o risco de câncer cólon retal (RR 0,75 para alta versus baixa ingestão; IC95% [0,64-0,89]). No estudo de revisão de Giovannucci (2002), as coortes associaram que homens e mulheres com baixo consumo de folato obtiveram maiores riscos à neoplasia de cólon retal.

Fenech et al. (2005) analisaram os índices de ingestão de vitaminas e minerais associados à instabilidade genômica a partir de índices de indicadores de quebra cromossômica (MN). Os resultados demonstraram que o aumento da ingestão de vitaminas, dentre elas o folato, está relacionada com uma redução significativa de frequência de MN. Além disso, foi analisada a combinação de cálcio e folato, uma vez que evidências epidemiológicas mostram que estes micronutrientes, tendem a interagir modificando o risco de câncer (BAILEY, 2003; GIOVANNUCCI, 2003; LAMPRECHT; LIPKIN, 2003; WILLETT, 2001). Adicionalmente, um recente estudo mostrou que a elevada ingestão de cálcio protege o genoma contra o efeito nocivo da baixa ingestão de folato e vice-versa (FENECH et al., 2005).

VITAMINAS B6

A vitamina B6 ou piridoxina é outro composto do grupo das vitaminas hidrossolúveis. Suas principais formas são encontradas em plantas e em tecidos animais. Ela foi primeiramente isolada em sua forma cristalina por Gyorgy e Lepkovsky em 1934 e, em 1942, Snell e colaboradores foram os responsáveis pela elucidação das diferentes formas da vitamina (CARPENTER, 2003).

As principais fontes alimentares da vitamina B6 são: aves, fígado bovino, presunto, peixes, nozes, amendoim, cereais integrais, feijões, couve-flor, banana e passas (MACKKEY; DAVIS; GREGORY, 2006). Nos processos de moagem e cozimento de alimentos processados há um desperdício de 90% e até 40%, respectivamente da vitamina (LEKLEM, 2003; THOMPSON, 2006).

Mais de 90% da vitamina B6 no plasma sanguíneo estão nas formas piridoxal (PL) e piridoxal fosfato (PLP). A PLP atua como coenzima de mais de 100 reações enzimáticas

no organismo, incluindo enzimas envolvidas no metabolismo de aminoácidos, como as transaminases, descarboxilases, aldolases e desidratases, na conversão do triptofano para niacina. Participa também no metabolismo de folato e vitamina B12, no metabolismo de lipídios como coenzima de transferases, na liberação de glicose através da glicogênio fosforilase, na regulação da ação de hormônios esteroides, na síntese de neurotransmissores, manutenção e síntese de DNA, na modulação da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e produção de anticorpos (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998; SPINNEKER et al., 2007)

As recomendações nutricionais da piridoxina para adultos de 19 a 50 anos (RDA) é de 1,3mg/dia, porém há indícios que as necessidades de B6 são influenciadas pela ingestão proteica, uma vez que esta vitamina está envolvida no metabolismo de aminoácidos, mas, ainda, não há recomendações baseadas nos níveis de ingestão proteica, devido a escassa fundamentação dos dados (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998).

A vitamina B6 é participante no processo de catabolismo da homocisteína pela via de transulfuração. Na deficiência de vitamina B6, ocorre diminuição do pool da enzima metileno-THF, envolvida na síntese de nucleotídeos, resultando na incorporação de uracila ao DNA, associada à instabilidade cromossômica, influenciando assim, à carcinogênese (AMES, 2001; SPINNEKER et al., 2007). Esta participação da vitamina na síntese e metilação do DNA, ambos potencialmente envolvidos na carcinogênese, denotam a importância da vitamina como agente quimiopreventivo e estabilizante do genoma. Matsubara et al. (2003) revisaram a temática do efeito preventivo da vitamina B6 contra a tumorigênese do cólon. Nos seus achados, o efeito antitumoral da piridoxina foi mediado através da supressão da hiperproliferação celular, diminuição do estresse oxidativo dos radicais livres (NO) e da angiogênese.

Wei et al. (2005) avaliaram em um estudo caso controle com 32 826 mulheres participantes da coorte americana Nurses' Health Study, a associação dos níveis plasmáticos de PLP e o risco de câncer cólon retal. Foi observada uma associação inversa para estas variáveis quando comparadas entre o maior e o menor quartil (RR 0,54, IC_{95%} [0,31-0,92]). Em 2008, Theodoratou et al. relataram associação inversa (OR 0,77, IC_{95%} [0,61-0,98]) entre a ingestão dietética de vitamina B e risco de câncer cólon retal no estudo caso-controle (Study of Colorectal Cancer in Scotland). O estudo incluiu 2028 casos e 2722 controles de base populacional. No mesmo trabalho, os autores mostraram uma associação inversa entre vitamina B6 e câncer cólon retal, RR 0,81, IC_{95%} [0,68-0,96], p=0,01; OR 0,67, IC_{95%} [0,60-0,75], p<0,00001 como resultados de uma meta-análise. Enquanto, Larsson, Giovannucci e Wolk (2005) observaram, em uma coorte de mulheres suecas, redução estatisticamente significativa, de 34% no risco de câncer cólon retal, quando comparada ao maior e ao menor quintil de ingestão dietética da vitamina.

VITAMINAS B12

A vitamina B12 foi isolada no ano de 1948, sendo identificada como substância preventiva da "anemia perniciosa". Na identificação de sua estrutura foi constatada

a presença do metal cobalto, vindo daí a sua denominação de “cobalamina” (CARPENTER, 2003). A ocorrência natural da cobalamina é principalmente em produtos animais, tais como carnes, aves, peixes, molusco, ovos, leite e derivados e vísceras (OTTEN; HELLWING; MEYERS, 2006; van den BERG; van der GAAG; HENDRIKS, 2002). A recomendação para ingestão é de 2,6 a 2,8µg/dia para gestantes e lactantes e 2,4µg/dia para indivíduos adultos de até 50 anos (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998).

Assim como a piridoxina, a cobalamina também funciona como cofator. As duas enzimas metionina sintase e metilmalonil-CoA mutase requerem a atuação do papel de cofator da vitamina B12. A enzima metionina sintase utiliza o grupo metila da 5-metilTHF (forma reduzida do folato) atuando junto com o cofator na metilação da homocisteína em metionina, participante da síntese de DNA e RNA. A enzima metilmalonil-CoA mutase, participa da reação para a produção de energia a partir de gordura e proteínas dentro da mitocôndria. Além disso, a B12 participa da síntese de hemoglobina e das funções neurológicas (AMES, 2001; DAHLIN et al., 2008; SHANE, 2000).

Sabe-se que a vitamina B12 interage intimamente com o folato, pois são requeridos como cofatores no metabolismo de aminoácido e DNA. Em ambas as deficiências ocorrem menor capacidade das reações de metilação, podendo levar à elevação das taxas de lesões ao DNA, simulando mutações que aumentam o risco de câncer (FENECH, 2001, 2002).

Em 1997, um estudo feito por Fenech, Dreosti e Rinaldi em homens adultos australianos demonstrou que o aumento de homocisteína e diminuição dos níveis de B12 no sangue, foram associados com um biomarcador de quebra cromossômica em células brancas do sangue. Quando ocorreu a complementação com ácido fólico e B12 o mesmo marcador foi minimizado.

A ação da B12 no câncer tem sido investigada em conjunto com a B6, e, principalmente com o folato. Em estudo publicado em 2003, Zhang et al. investigaram o efeito do folato, B6, B12 e homocisteína no risco de câncer de mama. Na coorte americana das enfermeiras, observou que altos níveis plasmáticos da vitamina B12, maior quintil, foram associados com a diminuição do risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa (RR 0,36, IC95% [0,15 - 0,86]).

O estudo caso referente Sweden Health and Disease Study analisou indivíduos de 3 coortes (Northern Sweden WHO Monitoring of Trends and Cardiovascular Disease – MONICA, Västerbotten Intervention Project - VIP e Mammography Screening Project – MSP). Dahlin et al. (2008) encontraram que as concentrações de vitamina B12 foram inversamente associadas ao risco de câncer retal (OR 0,34 para o maior versus o menor quintil; IC95% [0,13-0,83]; p *trend* 0,004). Concluiu-se que o aumento dos níveis plasmáticos de cobalamina, por si só ou em conjunto com outros fatores, pode reduzir o risco de câncer retal.

VITAMINA C

O termo vitamina C é empregado para todos os compostos com atividade biológica do ácido ascórbico e de seus produtos oxidados (STAHL; SIES, 1997). É um importante antioxidante atuante no meio aquoso, sendo hidrossolúvel. Não apresenta odor e não pode ser sintetizado pelo ser humano e primatas.

Evidências epidemiológicas indicam que uma maior ingestão de alimentos naturais ricos em vitamina C e outros antioxidantes estão associados à redução dos riscos de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e vários tipos de câncer (FENECH; FERGUSON, 2001; PADAYATTY et al., 2003). Os antioxidantes são responsáveis pela inibição e redução das lesões causadas pelos radicais livres nas células, mesmo em baixa concentração, é capaz de inibir ou atrasar a oxidação de um substrato oxidável tais como proteínas, lipídios, carboidratos e DNA, de maneira eficaz (SIES; STAHL, 1995).

A recomendação para a ingestão de vitamina C de 90mg/dia para homens adultos e 75mg/dia para as mulheres adultas. Para os fumantes a recomendação é de 35mg/dia a mais, pois este grupo tem um aumento no estresse oxidativo causado pelas toxinas da fumaça do cigarro e apresenta baixos níveis sanguíneos da vitamina C (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). Uma dieta rica em vitamina C compreende uma dieta rica em frutas e verduras. Cerca de 90% da vitamina é proveniente destas fontes, principalmente de frutas ácidas como tomate e seus derivados e as frutas cítricas como laranja, limão, tangerina entre outras (UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2005).

Uma das funções desta vitamina é a de doar elétrons, ou atuar como agente redutor (antioxidante). Também é altamente reativa com espécies de oxigênio, superóxidos e radicais hidroxilas, além de inibir a formação de metabólitos nitrosos. Isto confere um caráter preventivo à vitamina, típico dos antioxidantes. Por exemplo, previne a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) que se torna aterogênica após modificações estruturais causadas pela oxidação. O ácido ascórbico sequestra os radicais peróxil na fase aquosa antes de iniciar a peroxidação lipídica e regenera a forma ativa da vitamina E (KRAJCOVICOVÁ-KUDLÁCKOVÁ, et al., 2006; LEVINE et al., 1999).

Além disso, o ascorbato é um importante cofator atuando na síntese de colágeno, síntese de carnitina, síntese de neurotransmissor, metabolismo da tirosina e aumento da absorção de ferro (HALLIWELL, 2001). Na carcinogênese, os possíveis efeitos anticarcinogênicos da vitamina C estão relacionados com a sua habilidade em neutralizar substâncias carcinogênicas e sua atividade antioxidante (STAHL; SIES, 1997).

Estudos epidemiológicos amparam que uma dieta com vitamina C têm uma associação inversa, particularmente para câncer de estômago, boca, esôfago, pulmão, pâncreas e colo do útero. No entanto, diversos trabalhos apresentam limitações, resultados não conclusivos e poucos são os achados convincentes e prováveis de associação (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007).

Trabalhos mostram que inflamações gástricas causadas por *Helicobacter pylori* tem relação com o seu potencial carcinogênico. Além disso, investiga-se o tratamento desta bactéria com antioxidante. Apesar da diminuição do nível de vitamina C no estômago devido à infecção bacteriana, a vitamina C demonstrou uma inter-relação com este microrganismo que vem sendo estudado, podendo afetar diretamente seu crescimento e virulência (CORREA et al., 1998; ZHANG; FARTHING, 2005). Porém, a prevenção do câncer gástrico não se dá somente por este fato, mas devido ao mecanismo principal da vitamina C, que é a inibição dos compostos nitrosos (N-nitroso) e metabólitos de oxigênio reativo dentro do estômago. É importante ressaltar que há naturalmente produção dos compostos e espécies reativas, no entanto estes estão aumentados na presença da bactéria *Helicobacter pylori* (BINGHAM; HUGHES; CROSS, 2002; ZHANG; FARTHING, 2005).

Jenab et al. (2006), em estudo caso controle aninhado no estudo de coorte European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), conduzidos em 10 países na Europa, investigaram a vitamina C do plasma e da dieta com o câncer gástrico. Observaram que maior nível de vitamina C no plasma, esteve associado com uma diminuição do risco de câncer gástrico. Também relataram uma interação estatisticamente significativa entre vitamina plasmática e dieta com alta ingestão de compostos nitrosos.

Na carcinogênese mamária, o ácido ascórbico tem sua ação baseada na defesa antioxidante (WILLET, 2001). Uma meta-análise avaliou o risco relativo de câncer de mama em 26 publicações, de 1982 a 1997, evidenciou uma relação inversa entre o consumo de vitamina C e risco relativo deste tipo de neoplasia (RR 0,80; IC95% [0,68-0,95]; p=0,02) (GANDINI et al., 2000)

VITAMINA D

Vitamina D é o nome empregado ao pró-hormônio lipossolúvel que é encontrado nas duas maiores formas: a forma calciferol (D2) que compreende a forma sintética da vitamina, e a colicalciferol (D3) que é produzida pela exposição à luz solar, especialmente pela radiação UVB, a partir da provitamina D3 existente na epiderme da maioria dos animais (ALI; VAIDYA, 2007).

A recomendação de ingestão para a população adulta, de 19 a 50 anos, saudável é de 5µg/dia para homens e mulheres. As fontes alimentícias da vitamina são escassas: salmão, bacalhau, manteiga, ovos, óleo de fígado de bacalhau e alguns alimentos fortificados como leite e cereal matinal são os detentores da vitamina D (INSTITUTE OF MEDICINE, 1997).

Ambas as formas da vitamina D passam pelo fígado, aonde irão se converter em 25(OH)D (calcidiol), a forma circulante da vitamina, a partir de uma hidroxilação. O hormônio 1,25(OH)2D (calcitriol), forma biologicamente ativa, é produzido no rim por ação enzimática a partir do seu precursor calcidiol. A síntese de calcitriol é

controlada pelo hormônio paratireoide (PTH), que por sua vez é regulado pela concentração sérica de cálcio e fósforo. Evidências demonstram que a forma D3 é mais eficiente no aumento de calcidiol do que a forma D2 (ALI; VAIDYA, 2007; TRANG et al., 1998; ZITTERMANN, 2003).

A vitamina D está intimamente ligada ao metabolismo de cálcio no organismo humano. Ela é conhecida como regulador homeostático de cálcio com ações no intestino, rim e tecido ósseo (ZITTERMANN, 2003). Contudo, pode-se verificar que experimentos atuais sugerem uma ação mais abrangente da vitamina, que pode influenciar no desenvolvimento de várias doenças crônicas, incluindo o câncer. A vitamina D e seus homólogos foram investigados como dieta anticarcinogênica por décadas. Particularmente, pela relação com os diversos tipos de câncer, entre eles, o de cólon, reto, próstata e mama (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007).

A vitamina é responsável pela modulação da transcrição de vários genes alvos, através da interação com o receptor de vitamina D (VDR) localizado no núcleo da célula alvo, regulando a proliferação e diferenciação celular, indução de apoptose e inibição da angiogênese, assim, devido à função desempenhada neste ciclo celular, pode-se obter a redução do risco do câncer (ALI; VAIDYA, 2007; CUI; ROHAN, 2006; GUYTON; KENSLER; POSNER, 2001).

Vários estudos encontrados na literatura sugerem que a latitude está associada com maior risco de câncer. Isso porque com o aumento da latitude ocorre uma diminuição na exposição solar e, portanto, menor síntese de vitamina D pela pele. Nestes estudos, foi observado que os indivíduos que vivem mais ao Norte sintetizam menos vitamina, aumentando a incidência de câncer de próstata, mama e cólon, em contrapartida, os indivíduos com maior exposição solar tiveram um início mais tardio do câncer (BODIWALA et al., 2003; GIOVANNUCCI, 2009; INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2008).

Em 2008, um estudo de meta-análise reunindo 17 estudos epidemiológicos (1 transversal, 9 casos-controles e 7 estudos de coortes) investigaram a associação entre a forma circulante e a ingestão da vitamina D, e adenoma cólon retal. Os resultados mostram que a forma circulante está inversamente associada com risco de adenoma (OR 0.70, IC95% [0.56-0.87]). No entanto, a ingestão da vitamina, maior quintil quando comparado ao menor quintil, reduziu em apenas 11% o risco de adenoma de cólon retal (OR 0.89, IC95% [0.78-1.02]) (WEI et al., 2008).

Giovannucci (2009) relatou em estudos de coortes (Nurses' Health Study e Health Professionals Follow-Up Study) relação inversa significativa entre total de vitamina D e risco de adenoma no cólon retal distal em análise ajustada pela idade. O total de ingestão da vitamina foi inversamente significativo (RR 0,67, IC95% [0,52-0,87]; *p* de tendência 0,004) para câncer de cólon distal. Para o câncer de mama foi encontrada uma redução de 30% do risco da neoplasia, comparando o maior e o menor quintil do nível de calcidiol.

CÁLCIO

O cálcio é um nutriente fundamental para efetuar importantes processos metabólicos, como a contração muscular, secreção hormonal, coagulação sanguínea, contração e dilatação de vasos, transmissão dos impulsos nervosos. É necessário para facilitar a ação de enzimas, atua como segundo mensageiro sendo o principal componente da mineralização de osso e dentes (BERRIDGE; BOOTMAN; RODERICK, 2003; INSTITUTE OF MEDICINE, 1997). Sua principal fonte alimentar é o leite e seus derivados, vegetais verdes escuros, grãos e feijões são também boas fontes deste nutriente. Segunda as recomendações da DRI (Dietary Reference Intake) adultos de ambos os sexos devem consumir 1000mg/dia de cálcio, sendo recomendado maior consumo para mulheres grávidas, lactantes e idosos, 1200 a 1300mg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 1997).

A importância do cálcio na carcinogênese deriva da sua participação na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose de células tumorais (LAMPRECHT; LIPKIN, 2003; SERGEEV, 2004). Estudos experimentais demonstram que o aumento da concentração de cálcio diminui a proliferação celular e induz a diferenciação de células (LAMPRECHT; LIPKIN, 2001; RUSSO; RUSSO, 2001; XUE et al., 1999). O cálcio está relacionado com os efeitos anticarcinogênicos através de vitamina D. O cálcio é um dos principais mediadores de apoptose induzida por compostos de vitamina D em células de câncer de mama (MATHIASSEN et al., 2002). Além disso, como já visto, a concentração sérica de cálcio irá influenciar no metabolismo de calcitriol.

Crescentes evidências indicam que o cálcio previne a carcinogênese do cólon, influenciando uma série complexa de sinalização de eventos induzidos em vários níveis de organização celular (LAMPRECHT; LIPKIN, 2001). A redução do risco de câncer cólon retal é proposta a partir da redução da proliferação celular e promoção da diferenciação das células do cólon. No estudo publicado em 2007, Oh et al. discutem os achados da coorte Nurses' Health Study que mostrou a ingestão total de cálcio associada ao risco reduzido de adenoma no cólon retal distal quando ajustado para a idade. Foi encontrada uma associação inversa entre ingestão total de cálcio e risco de adenoma (RR 0,73, IC95% [0,56-0,96]; *p* de tendência 0,02).

Outros estudos relacionam o consumo de alimentos fontes de cálcio associados com a diminuição do risco de câncer de colón retal. A meta-análise de Cho et al. (2004) examinou a associação entre ingestão de leite, cálcio dietético e risco de desenvolvimento de câncer cólon retal. Os resultados gerais mostraram que quanto maior a categoria de ingestão de leite maior redução do risco de câncer cólon retal (*p* de tendência <0,001). No mesmo estudo, a ingestão de cálcio também teve relação inversa com o risco de câncer cólon retal. O RR entre o maior versus o menor quintil de ingestão foi de 0,86 (IC95% [0,78-0,95]; *p* de tendência 0,02) para cálcio dietético, e de 0,78 (IC_{95%} [0,69-0,88]; *p* de tendência <0,001) para cálcio total, combinação do cálcio dietético e suplementos.

VITAMINA E

A vitamina E é um antioxidante não enzimático, lipossolúvel e estrutural da membrana celular. Ela confere proteção à membrana, atuando como quelante dos oxidantes. A propriedade antioxidante da vitamina E tem como papel principal proteger os substratos oxidáveis das células. Seus alvos são os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) e outros componentes da membrana celular. Ainda, atua na proteção das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pela oxidação por radicais livres e da peroxidação lipídica que está associada a diversas doenças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). A obtenção da vitamina E é exclusivamente a partir de óleos vegetais, castanhas e nozes, cereais e grãos. A recomendação para homens e mulheres adultos é de 15mg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). Sua forma α -tocoferol é distribuída amplamente nos tecidos e plasma (AMES, 2001).

Alguns estudos reportam os efeitos da vitamina E na estabilidade genômica. O DNA sofre constantes danos por interação com os radicais livres e um dos mecanismos pelo qual a vitamina E pode inibir a formação do câncer é através da redução significativa destes radicais atuando, assim, na estabilidade do DNA evitando sua quebra e danos aos cromossomos, bem como reforçar a reparação das lesões ao DNA, aumentando a taxa de remoção de DNA danificado, e diminuição na formação de MN (AMES; GOLD; WILLETT, 1995; CLAYCOMBE; MEYDANI, 2001; KNOPACKA; WIDEL; RZESZOWSKA-WOLNY, 1998). Muitos compostos, incluindo a vitamina E, têm sido propostos como quimiopreventivos (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998).

Atualmente, estudos envolvendo a vitamina E e a prevenção de câncer vem sendo explorada. Stolzenberg-Solomon et al. (2009) investigaram na coorte Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study, a ingestão de α -tocoferol e câncer pancreático em finlandeses fumantes do sexo masculino. Altas concentrações de α -tocoferol foram associadas com o menor risco de câncer pancreático (maior quintil comparado com o menor RR 0,52; IC95% [0,34-0,80]; *p* tendência 0,03; contínua RR 0,91; IC95% [0,84-0,99]). Após ajuste para idade, tabagismo, colesterol e diabetes, os homens com as concentrações mais elevadas da vitamina tiveram uma diminuição de 48% no risco do câncer (quintil 5 comparado com o 1, HR 0,52; IC95% [0,34-0,80]; *p* de tendência 0,04).

O papel da vitamina E na prevenção de outros tipos de cânceres vem sendo discutido, no entanto, os achados são controversos, principalmente se compararmos a metodologia dos tipos de estudos. Uma recente meta-análise (KUBO; CORLEY, 2007), avaliando a ingestão de antioxidantes, inclusive vitamina E, e o risco de câncer esofágico, não encontrou diferença estatística significativa (OR 0,80; IC95% [0,63-1,03]). Todavia, Liang et al. (2008) investigaram o câncer de bexiga associado à vitamina E em estudo caso-controle, relatando redução do risco do câncer associado com o aumento de α -tocoferol plasmático (OR 0,91; IC95% [0,85-0,97]).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atuais apontam para maior risco de desenvolvimento do câncer quanto maior o dano ao DNA, que, por sua vez é influenciado pelo estado nutricional e pela concentração de micronutrientes que tem ação na manutenção da integridade do DNA. O conhecimento acerca das necessidades humanas de nutrientes, considerando este papel potencial na prevenção do câncer e de outras doenças crônicas pode colaborar no desenvolvimento de recomendações de padrões de consumo alimentar, desenho de alimentos com propriedades funcionais, bem como a avaliação da necessidade de suplementação para determinados compostos, auxiliando a definir ações e políticas públicas na área da promoção à saúde.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ALI, M. M.; VAIDYA, V. Vitamin D and cancer. *J. Cancer Res. Ther.*, v. 3, n. 4, p. 225-230, 2007.
- AMES, B. N. DNA damage from micronutrients deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat. Res.*, v. 18, n. 1-2, p. 7-20, 2001.
- AMES, B. N.; GOLD, L. S.; WILLETT, W. C. The cause and prevention of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 92, n. 12, p. 5258-5265, 1995.
- BAILEY, L. B. Folate, methyl-related nutrients, alcohol, and the MTHFR 677C → T polymorphism affect cancer risk: intake recommendations. *J. Nutr.*, v. 133, n. 11, supplement 1, p. 3748S-3753S, 2003.
- BELTRÃO-BRAGA, P. C. B.; TEIXEIRA, V. R.; CHAMMAS, R. Aspectos moleculares da transformação celular: Conceito e implicações. In: WAITZBERG, D. L. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2006.
- BERRIDGE, M. J.; BOOTMAN, M. J.; RODERICK, H. L. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, v. 4, n. 7, p. 517-529, 2003.
- BINGHAM, S. A.; HUGHES, R.; CROSS A. J. Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *J. Nutr.*, v. 132, n. 11, p. 3522S-3525S, 2002. Supplement.
- BLOUNT, B. C.; MACK, M. M.; WEHR, C. M.; MacGREGOR, J. T.; HIATT, R. A.; WANG, G.; WICKRAMASINGHE, S. N.; EVERSON, R. B.; AMES, B. N. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 94, n. 7, p. 3290-3295, 1997.
- BODIWALA, D.; LUSCOMBE, C. J.; LIU, S.; SAXBY, M.; FRENCH, M.; JONES, P. W.; FRYER, A. A.; STRANGE, R. C. Prostate cancer risk and exposure to ultraviolet radiation: further support for the protective effect of sunlight. *Cancer Lett.*, v. 192, n. 2, p. 145-149, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações*. Brasília, DF, 2006. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idx2006/public.htm>>. Acesso em: 18 fev. 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. *Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2007. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal>>. Acesso em: 20 fev. 2009.

- BULL, C.; FENECH, M. Genome-health nutrigenomics and nutrigenetics: nutritional requirements or 'nutriomes' for chromosomal stability and telomere maintenance at the individual level. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 67, n. 2, p. 146-156, 2008.
- CARPENTER, K. J. A short history of nutritional science: part 4 (1945-1985). *J. Nutr.*, v. 133, n. 11, p. 3331-3342, 2003.
- CHO, E.; SMITH-WARNER, S. A.; SPIEGELMAN, D.; BEESON, W. L.; van den BRANDT, P. A.; COLDITZ, G. A.; FOLSOM, A. R.; FRASER, G. E.; FREUDENHEIM, J. L.; GIOVANNUCCI, E.; GOLDBOHM, R. A.; GRAHAM, S.; MILLER, A. B.; PIETINEN, P.; POTTER, J. D.; ROHAN, T. E.; TERRY, P.; TONIOLO, P.; VIRTANEN, M. J.; WILLETT, W. C.; WOLK, A.; WU, K.; YAUN, S. S.; ZELENIUCH-JACQUOTTE, A.; HUNTER, D. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 96, n. 13, p. 1015-1022, 2004.
- CHOI, S. W.; MASON, J. B. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J. Nutr.*, v. 130, n. 2, p. 129-132, 2000.
- CLAYCOMBE, K. J.; MEYDANI, S. N. Vitamin E and genome stability. *Mutat. Res.*, v. 475, n. 1-2, p. 37-44, 2001.
- CORREA, P.; MALCOM, G.; SCHMIDT, B.; FONTHAM, E.; RUIZ, B.; BRAVO, J. C.; BRAVO, L. E.; ZARAMA, G.; REALPE, J. L. Review article: Antioxidant micronutrients and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 12, Supplement 1, p. 73-82, 1998.
- CROTT, J. W.; MASHIYAMA, S. T.; AMES, B. N.; FENECH, M. The effect of folic acid deficiency and MTHFR C677T polymorphism on chromosome damage in human lymphocytes in vitro. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 10, n. 10, p. 1089-1096, 2001.
- CUI, Y.; ROHAN, T. E. Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 15, n. 8, p. 1427-1437, 2006.
- DAHLIN, A. M.; VAN GUELPEN, B.; HULTDIN, J.; JOHANSSON, I.; HALLMANS, G.; PALMQUIST, R. Plasma vitamin B12 concentrations and the risk of colorectal cancer: a nested case-referent study. *Int. J. Cancer*, v. 122, n. 9, p. 2057-2061, 2008.
- FENECH, M. Biomarkers of genetic damage for cancer epidemiology. *Toxicology*, v. 181-182, p. 411-416, 2002.
- FENECH, M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat. Res.*, v. 475, n. 1-2, p. 57-67, 2001.
- FENECH, M.; BAGHURST, P.; LODERER, W.; TURNER, J.; RECORD, S.; CEPPI, M.; BONASSI, S. Low intake of calcium, folate, nicotinic acid, vitamin E, retinol, beta-carotene and high intake of pantothenic acid, biotin and riboflavin are significantly associated with increased genome instability--results from a dietary intake and micronucleus index survey in South Australia. *Carcinogenesis*, v. 26, n. 5, p. 991-999, 2005. Epub 2005 Feb 10.
- FENECH, M.; DREOSTI, I. E.; RINALDI, J. R. Folate, vitamin B12, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men. *Carcinogenesis*, v. 18, n. 7, p. 1329-1336, 1997.
- FENECH, M.; FERGUSON, L. R. Vitamins/minerals and genomic stability in humans. *Mutat. Res.*, v. 18, n. 1-2, p. 1-6, 2001.
- GANDINI, S.; MERZENICH, H.; ROBERTSON, C.; BOYLE, P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and intake of associated micronutrients. *Eur. J. Cancer*, v. 36, n. 5, p. 636-646, 2000.
- GIOVANNUCCI, E. Diet, body weight and colorectal cancer: a summary of epidemiological evidence. *J. Womens Health*, Larchmt, v. 12, n. 2, p. 173-182, 2008.
- GIOVANNUCCI, E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J. Nutr.*, v. 132, p. 2350S-2355S, 2002. Supplement.

- GIOVANNUCCI, E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann. Epidemiol.*, v. 19, n. 2, p. 84-88, 2009. Epub 2008 Mar 4.
- GUYTON, K. Z.; KENSLER, T. W.; POSNER, G. H. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 41, p. 421-442, 2001.
- HALLIWELL, B. Vitamin C and genomic stability. *Mutat. Res.*, v. 475, n. 1-2, p. 29-35, 2001.
- HARNACK, L.; JACOBS, D. R., Jr.; NICODEMUS, K.; LAZOVICH, D.; ANDERSON, K.; FOLSOM, A. R. Relationship of folate vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr. Cancer*, v. 43, n. 2, p. 152-158, 2002.
- INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CÂNCER. *World Cancer Report*. Lyon: WHO, 2008. p. 12-103. Global Cancer Control.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes: for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes: for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin and choline*. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes: for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press, 2000. Food and Nutrition Board.
- JENAB, M.; RIBOLI, E.; FERRARI, P.; SABATE, J.; SLIMANI, N.; NORAT, T.; FRIESEN, M.; TSØNNELAND, A.; OLSEN, A.; OVERUAD, U.; BOUTRON-ROUAULT, M. C.; CLAVEL-CHAPELON, F.; TOUVIERIM.; BOEING, H.; SCHULZ, M.; LINSEISEN, J.; NAGEL, G.; TRICHOPOLOU, A.; NASKA, A.; OIKONOMOU, E.; KROGH, V.; PANICO, S.; MASALA, G.; SACERDOTE, C.; TUMINO, R.; PEETERS, P. H.; NUMANS, M. E.; BUENO-DE-MESQUITA, H. B.; BÜCHNER, F. L.; LUND, E.; PERA, G.; SANCHEZ, C. N.; SÁNCHEZ, M. J.; ARRIOLA, L.; BARRICARTE, A.; QUIRÓS, J. R.; HALLMANS, G.; STENLING, R.; BERGLUND, G.; BINGHAM, S.; KHAW, K. T.; KEYIT.; ALLEN, N.; CARNEIRO, F.; MAHLKE, V.; DEL GIUDICE, G.; PALLI, D.; KAAKS, R.; GONZALEZ, C. A. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Carcinogenesis*. v. 27, n. 11, p. 2250-2257, 2006. Epub 2006 Jun 14.
- JONES, P. A.; BAYLIN, S. B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet.*, v. 3, n. 6, p. 415-428, 2002.
- KIM, Y-I. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers.*, v. 13, n. 4, p. 511-519, 2004.
- KONOPACKA, M.; WIDEL, M.; RZESZOWSKA-WOLNY, J. Modifying effect of vitamins C, E and beta-carotene against gamma-ray-induced DNA damage in mouse cells. *Mutat. Res.*, v. 417, n. 2, p. 85-94, 1998.
- KRAJCOVICOVÁ-KUDLÁCKOVÁ, M.; DUSINSKÁ, M.; VALACHOVICOVÁ, M.; BLAZICEK, P.; PAUKOVÁ, V. Products of DNA, protein and lipid oxidative damage in relation to vitamin C plasma concentration. *Physiol. Res.*, v. 55, n. 2, p. 227-231, 2006.
- KUBO, A.; CORLEY, D. A. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 102, n. 10, p. 2323-2330, 2007.
- LAMPRECHT, S. A.; LIPKIN, M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 952, p. 73-87, 2001.
- LAMPRECHT, S. A.; LIPKIN, M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*, v. 3, n. 8, p. 601-614, 2003.

- LARSSON, S. C.; GIOVANNUCCI, E.; WOLK, A. Vitamin B6 intake, alcohol consumption, and colorectal cancer: a longitudinal population-based cohort of women. *Gastroenterology*, v. 128, n. 7, p. 1830-1837, 2005.
- LEKLEM, J. E. Vitamin B6. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M.; ROSS, A. C. (Ed.). *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9ª ed. São Paulo: Manole, 2003. p. 439-448
- LEVINE, M.; RUMSEY, S. C.; DARUWALA, R.; PARK, I. B.; WANG, Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA*, v. 281, n. 15, p. 1415-1423, 1999.
- LIANG, D.; LIN, J.; GROSSMAN, H. B.; MA, J.; WEI, B.; DINNEY, C. P.; WU, X. Plasma vitamins E and A and risk of bladder cancer: a case-control analysis. *Cancer Causes Control*, v. 19, n. 9, p. 981-992, 2008. Epub 2008 May 14.
- MACKEY, A. D.; DAVIS, S. R.; GREGORY, J. F. Vitamin B6. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M.; ROSS, A. C. (Ed.). *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 452-461.
- MATHIASSEN, I. S.; SERGEEV, I. N.; BASTHOLM, L.; ELLING, F.; NORMAN, A. W.; IÄÄTTELÄ, M. Calcium and calpain as key mediators of apoptosis-like death induced by vitamin D compounds in breast cancer cells. *J. Biol. Chem.*, v. 277, n. 34, p. 30738-30745, 2002.
- MATSUBARA, K.; KOMATSU, S.; OKA, T.; KATO, N. Vitamin B6-mediated suppression of colon tumorigenesis, cell proliferation, and angiogenesis (review). *J. Nutr. Biochem.*, v. 14, n. 5, p. 246-250, 2003.
- OH, K.; WILLETT, W. C.; WU, K.; FUCHS, C. S.; GIOVANNUCCI, E. L. Calcium and vitamin D intakes in relation to risk of distal colorectal adenoma in women. *Am. J. Epidemiol.*, v. 165, n. 10, p. 1178-1186, 2007. Epub 2007 Mar 22.
- OTTEN, J. J.; HELLWING, J. P.; MEYERS, L. D. *DRI, dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academies Press, 2006.
- PADAYATTY, S. J.; KATZ, A.; WANG, Y.; ECK, P.; KWON, O.; LEE, J. H.; CHEN, S.; CORPE, C.; DUTTA, A.; DUTTA, S. K.; LEVINE, M. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 22, n. 1, p. 18-35, 2003.
- POGRIBNY, I. P.; JAMES, S. J.; JERNIGAN, S.; POGRIKINA, M. Genomic hypomethylation is specific for preneoplastic liver in folate/methyl deficient rats and does not occur in non-target tissues. *Mutat. Res.*, v. 548, n. 1-2, p. 53-59, 2004.
- RAMAKRISHNAN, S.; SOLOCHANA, K. N.; LAKSHMI, S.; SELVI, R.; ANGAYAR KANNI, N. Biochemistry of homocysteine in health and diseases. *Indian J. Biochem. Biophys.*, v. 43, n. 5, p. 275-283, 2006.
- RUSSO, J.; RUSSO, I. H. The pathway of neoplastic transformation of human breast epithelial cells. *Radiat. Res.*, v. 155, n. 1, pt. 2, p. 151-154, 2001.
- SANJOAQUIN, M. A.; ALLEN, N.; COUTO, E.; RODDAM, A. W.; KEY, T. J. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int. J. Cancer*, v. 113, n. 5, p. 825-828, 2005.
- SERGEEV, I. N. Calcium as a mediator of 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced apoptosis. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, v. 89-90, n. 1-5, p. 419-425, 2004.
- SHANE, B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B-6. In: STIPANUK, M. (Ed.). *Biochemical and physiological aspects of human nutrition*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p. 483-518.
- SHRUBSOLE, M. J.; JIN, F.; DAI, Q.; SHU, X. O.; POTTER, J. D.; HEBERT, J. R.; GAO, Y. T.; ZHENG, W. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res.*, v. 61, n. 19, p. 7136-7141, 2001.

- SIES, H.; STAHL, W. Vitamins E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 62, n. 6, p. 1315-1321, 1995.
- SPINNEKER, A.; SOLA, R.; LEMMEN, V.; CASTILLO, M. J.; PIETRZIK, K.; GONZÁLEZ-GROSS, M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences – an overview. *Nutr. Hosp.*, v. 22, n. 1, p. 7-24, 2007.
- STAHL, W.; SIES, H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes*, New York, v. 46, n. 5, Supplement 2, p. 14S-18S, 1997.
- STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z.; SHEFFLER-COLLINS, S.; WEINSTEIN, S.; GARABRANT, D. H.; MANNISTO, S.; TAYLOR, P.; VIRTAMO, J.; ALBANES, D. Vitamin E intake, alpha-tocopherol status, and pancreatic cancer in a cohort of male smokers. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 89, n. 2, p. 584-591, 2009. Epub 2008 Dec 30.
- STOVER, P. J.; CAUDILL, M. A. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J. Am. Diet Assoc.*, v. 108, n. 9, p. 1480-1487, 2008.
- THEODORATOU, E.; FARRINGTON, S. M.; TENESA, A.; MCNEILL, G.; CETNARSKYJ, R.; BARNETSON, R. A.; PORTEOUS, M. E.; DUNLOP, M. G.; CAMPBELL, H. Dietary vitamin B6 intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 17, n. 1, p. 171-182, 2008.
- THOMPSON, J. Vitamins and minerals 4: overview of folate and the B vitamins. *Community Pract.*, v. 79, n. 6, p. 197-198, 2006.
- TRANG, H. M.; COLE, D. E.; RUBIN, L. A.; PIERRATOS, A.; SIU, S.; VIETH, R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 68, n. 4, p. 854-858, 1998.
- TSOU, J. A.; HAJEN, J. A.; CARPENTER, C. L.; LAIRD-OFFRINGA, I. A. DNA methylation analysis: a powerful new tool for lung cancer diagnosis. *Oncogene*, v. 21, n. 35, p. 5450-5461, 2002.
- UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE, Agricultural Research Service. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18*. 2005. Nutrient Data Laboratory Home Page. Disponível em: <<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>>. Acesso em: 13 jan. 2008.
- van den BERG, H.; van der GAAG, M.; HENDRIKS, H. Influence lifestyle on vitamin bioavailability. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 72, n. 1, p. 53-59, 2002.
- van der PUT, N. M.; van STRAATEN, H. N.; TRIJBELS, F. J.; BLOM, H. J. Folate and homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp. Bio. Med.*, v. 226, n. 4, p. 243-270, 2001.
- WEI, E. K.; GIOVANNUCCI, E.; SELHUB, J.; FUCHS, C. S.; HANKINSON, S. E.; MA, J. Plasma vitamin B6 and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 97, n. 9, p. 684-692, 2005.
- WEI, M. Y.; GARLAND, C. F.; GORHAM, E. D.; MOHR, S. B.; GIOVANNUCCI, E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 17, n. 11, p. 2958-2969, 2008.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND. American Institute for Cancer Research. *Food, Nutritional, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington, DC: AICR, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. Human vitamin and mineral requirements: report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand. 2. ed. Roma: WHO/FAO, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life*. Geneva: WHO, 2002.
- WILLETT, W. C. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 10, n. 1, p. 3-8, 2001.

XUE, L.; LIPKIN, M.; NEWMARK, H.; WANG, J. Influence of dietary calcium and vitamin D on diet-induced epithelial cell hyperproliferation in mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 91, n. 2, p. 176-181, 1999.

ZHANG, S. M.; WILLET, W. C.; SELHUB, J.; HUNTER, D. J.; GIOVANNUCCI, E. L.; HOLMES, M. D.; COLDITZ, G. A.; HANKINSON, S. E.. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 95, n. 5, p. 373-380, 2003.

ZHANG, Z. W.; FARTHING, M. J. The roles of vitamin C in *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis. *Chin. J. Dig. Dis.*, v. 6, n. 2, p. 53-58, 2005.

ZIEGLER, R. G.; LIM, U. One-carbon metabolism, colorectal carcinogenesis, chemoprevention – with caution. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 99, n. 16, p. 1214-1215, 2007. Epub 2007 Aug 8.

ZITTERMANN, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.*, v. 89, n. 5, p. 552-572, 2003.

Recebido para publicação em 25/09/09.

Aprovado em 15/06/10.