

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 15 (3)

March 2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/15320221522>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1522>



Obesidade e câncer: mecanismos envolvidos e intervenções terapêuticas

Obesity and cancer: mechanisms involved and therapeutic interventions

Corresponding author

Eveline Aparecida Isquierdo Fonseca Queiroz

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop
eveline.ufmt@gmail.com

Polyana Bárbara Freese Carneiro

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

Karen Nayara de Souza Braz

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

Gabriel Sousa Almeida Assunção

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

Camila Costa de Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

Lucas Delfino Lampugnani

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

Evelyn Angrevski Rodrigues

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

Diogo Albino de Queiroz

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

Pâmela Alegranci

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

Resumo. A transição demográfica iniciada no Brasil, a partir da década de 60, promoveu mudanças nos hábitos de vida da população, promovendo alterações no perfil nutricional e nas manifestações de doenças. No início do século XXI, ocorreu um marco no qual, pela primeira vez, o número de indivíduos com excesso de peso ultrapassou os de baixo peso, o que é preocupante, pois a obesidade é apontada como um dos principais fatores de risco para inúmeras patologias crônicas, incluindo diabetes, dislipidemia, doenças cardiovasculares e inúmeros tipos de câncer. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte devido ao envelhecimento e crescimento populacional, mas também pela mudança da distribuição e prevalência dos fatores de risco relacionados ao câncer. Vários fatores como mudanças metabólicas ou hormonais, influenciadas pelo aumento do tecido adiposo, resistência à insulina, hiperinsulinemia, inflamação crônica de baixo grau, maior biodisponibilidade de hormônios e estresse oxidativo, contribuem para os mecanismos de carcinogênese na obesidade. A alimentação balanceada, além de contribuir para o controle de peso, pode exercer o papel protetor em relação à carcinogênese. Há

pesquisas em andamento que avaliam o potencial de vegetais verdes-escuros, alaranjados, crucíferos (repolho, brócolis, couve de Bruxelas), produtos de soja, feijão (carioca, preto, branco, vermelho), legumes, cebola, alho e tomate na prevenção do câncer. Outro fator importante é a prática regular de atividade física, que diminui o risco de câncer por melhorar a sensibilidade à insulina, o que estimula a imunidade e diminui os níveis de adipocina e marcadores inflamatórios. Dessa forma, esta revisão tem como objetivo analisar e relacionar informações associadas com a obesidade e o câncer.

Palavras-chave: Obesidade, Câncer

Abstract. The demographic transition initiated in Brazil, from the 60s onwards, promoted changes in the population's lifestyle, promoting changes in the nutritional profile and the manifestations of diseases. At the beginning of the 21st century, there was a milestone in which, for the first time, the number of overweight individuals surpassed those underweight, which is worrisome, as obesity is identified as one of the main risk factors for numerous pathologies chronic diseases, including diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease and numerous types of cancers. The incidence and mortality of cancer have been increasing worldwide, in part due to aging and population growth, but also due to the changing distribution and prevalence of risk factors related to cancer. Several factors such as metabolic or hormonal changes, influenced by the increase in adipose tissue, insulin resistance, hyperinsulinemia, low-grade chronic inflammation, greater bioavailability of hormones and oxidative stress, contribute to the mechanisms of carcinogenesis in obesity. A balanced diet, in addition to contributing to weight control, can play a protective role in carcinogenesis. There is ongoing research evaluating the potential of dark green, orange, cruciferous vegetables (cabbage, broccoli, Brussels sprouts), soy products, beans (carioca, black, white, red), vegetables, onions, garlic, and tomatoes in cancer prevention. Another important factor is regular physical activity, which reduces the risk of cancer by improving insulin sensitivity, which stimulates immunity and decreases adipokine levels and inflammatory markers. Thus, this review aims to analyze and relate information related to obesity and cancer.

Keywords: Obesity, Cancer

Introdução

Desde a transição demográfica, ocorrida no Brasil a partir da década de 1960, a população brasileira deixa de ser majoritariamente rural e se torna urbana (SIMÕES, 2016). Nas cidades, o incremento da tecnologia no cotidiano se tornou cada vez mais acentuado (SIMÕES, 2016). O fenômeno da urbanização no Brasil motivou mudanças no estilo de vida da população, gerando alterações significativas na estrutura das profissões e empregos, nas atividades de lazer e nas demandas nutricionais (BATISTA FILHO, RISSIN, 2003).

Como consequência das mudanças ocorridas nos padrões demográficos, socioeconômicos e culturais, sucedeu-se a transição nutricional, processo que integra as transições demográfica e epidemiológica, e resulta de transformações tanto no padrão de nutrição e consumo quanto no padrão de saúde e doença dos indivíduos (PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004). As novas características alimentares é que irão moldar a prevalência das doenças (BATISTA FILHO, ASSIS, KAC, 2007).

Antes, em um mundo primitivo, predominavam formas graves de carências alimentares, como o escorbuto, o raquitismo, o marasmo nutricional; doenças marcadas pela carência alimentar de vitaminas e minerais, consequência da realidade cultural e socioeconômica vivida (BATISTA FILHO, ASSIS, KAC, 2007). Com o tempo, carências alimentares passaram a apresentar-se em número reduzido, o que ocorreu concomitantemente com o desenvolvimento da medicina, com a industrialização e a redução do número de doenças preveníveis com vacinação e saneamento básico;

resultando em queda da taxa de mortalidade (BATISTA FILHO, ASSIS, KAC, 2007). Ocorreu também a queda da taxa de natalidade, decorrente da introdução da pílula anticoncepcional e, posteriormente, das práticas de esterilização (SIMÕES, 2016). Por fim, tem-se uma sociedade majoritariamente urbana, com tecnologias suficientes para garantir a qualidade de vida e o envelhecimento da população, resultando em doenças predominantemente crônicas e associadas à obesidade e ao sobrepeso (BATISTA FILHO, ASSIS, KAC, 2007).

Nesse cenário, o sedentarismo resultante da redução da prática de atividades físicas que ocorriam tanto durante o período laboral quanto nos momentos de lazer, aliado à mudança dos padrões nutricionais, com o aumento da ingestão de alimentos ricos em açúcares e gorduras e pobres em nutrientes, gerou mudanças no perfil da população brasileira, tendo como principal legado o aumento da prevalência do sobrepeso e da obesidade (SIMÕES, 2016). Além disso, com a inserção da mulher no mercado de trabalho, o público feminino que, tradicionalmente, se responsabilizava pela alimentação familiar, deixa de ter tanta disponibilidade de tempo para preparar as refeições, recorrendo a alimentos industrializados e a pratos prontos em restaurantes e *fast-foods*, resultando no aumento do consumo de alimentos ricos em gordura, sal e açúcar, e na redução do consumo de frutas, verduras e legumes (SOUZA et al., 2010).

Obesidade

O início do Século XXI revela um marco histórico para a humanidade, onde na evolução da

espécie pela primeira vez o número de adultos com excesso de peso ultrapassou o de baixo peso (WILDING; RALSTON, 2021). Esses dados apontam a obesidade como uma ameaça mundial e é considerada fator de risco para diversas doenças (REZENDE et al., 2018).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (2021), estima-se para 2025 cerca de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões de adultos com obesidade em todo o mundo. Ainda, segundo a OMS (2021), a obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que apresenta risco à saúde, sendo considerado obeso o indivíduo que apresente um valor de índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ e sobrepeso o indivíduo que possui um IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.

A etiologia da obesidade é complexa, multifatorial, e resulta da interação entre genes, meio ambiente, estilo de vida e fatores emocionais (GUEDES et al., 2005; FONSECA, 2010; ZELECHOWSKA et al., 2018).

A obesidade pode ser classificada como exógena, referente ao equilíbrio entre ingestão e gasto energético, e endógena, relacionada a causas hormonais, provenientes de alterações do metabolismo energético, de tumores ou síndromes (GUEDES et al., 2005).

A obesidade exógena se relaciona ao balanço energético, que pode ser perturbado pelo aumento do consumo calórico, pela diminuição do gasto energético, ou por ambos, gerando assim um balanço energético positivo (GARVER et al., 2013). Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e a Sociedade Brasileira de Clínica Médica (2004), o consumo calórico se relaciona ao hábito alimentar do indivíduo, já o gasto energético diário é determinado pela taxa metabólica basal (60% a 70%), pelo efeito térmico dos alimentos (10%) e pelo gasto de energia através da atividade física. A atividade física é o elemento variável que compõe o gasto energético mais importante, totalizando cerca de 20% a 30% do gasto de energia em indivíduos adultos.

Ainda, sabe-se que a obesidade também pode estar relacionada com outros fatores, como: fatores genéticos, baixo poder aquisitivo, questões psicológicas, uso de determinados medicamentos, ganho de peso durante a gestação e pela não perda de peso após o parto, dentre outros fatores; que podem surgir de forma isolada ou associados uns aos outros, atuando em conjunto na determinação clínica da doença (CARVALHO et al., 2013).

Apesar da sua etiologia multifatorial, a causa fundamental da obesidade é um desequilíbrio energético de longo prazo entre muitas calorias consumidas e poucas calorias gastas (BLÜHER, 2019). Os hábitos alimentares do indivíduo podem acarretar excesso de peso, e estão relacionados à quantidade e à qualidade do que é ingerido (FARIAS JÚNIOR; OSÓRIO, 2015).

Como já mencionado, o processo de urbanização provocou mudanças nos padrões de

vida e de alimentação da população mundial (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003). Houve diversos avanços tecnológicos na produção de alimentos, influenciando na colheita, processamento, armazenamento e distribuição (PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004; BATISTA FILHO, ASSIS, KAC, 2007). Consequentemente, verificou-se um aumento no consumo de alimentos processados em detrimento do produto in natura, principalmente da população residente na zona urbana (PINHEIRO et al., 2004; BATISTA FILHO, ASSIS, KAC, 2007). Além disso, a população urbana de menor poder aquisitivo apresenta uma ingestão calórica inferior à da população rural, pois consome menos proteína e gordura animal (PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004; BATISTA FILHO, ASSIS, KAC, 2007).

De modo geral, a densidade energética das refeições é mais acentuada em indivíduos que vivem em zonas urbanas, pois consomem mais carnes, açúcares, gorduras e derivados do leite, enquanto os residentes da zona rural têm a sua alimentação composta majoritariamente por cereais, raízes e tubérculos (PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004).

Obesidade e suas comorbidades

Vários estudos demonstram que a obesidade pode aumentar o risco do desenvolvimento de diversas comorbidades, como o diabetes, a dislipidemia, doenças cardiovasculares, apnéia do sono, diversos tipos de câncer, dentre outras, sendo também um importante fator que contribui para a síndrome metabólica (JUNG; CHOI, 2014; GONZÁLES-MUNIESA et al., 2017; WŁODARCZYK et al., 2019; BLÜHER, 2019; FIGUEIREDO; CECCON; FIGUEIREDO, 2021).

A síndrome metabólica é um conjunto de fatores de risco onde a obesidade aparece em grande destaque, somada a doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2 que acometem cada vez mais pessoas em todo o mundo (ESPOSITO et al., 2012; SHERLING; PERUMAREDDI; HENNEKENS, 2017).

Diversos estudos prospectivos indicam que a síndrome metabólica está associada a um risco aumentado em adultos para alguns tipos de câncer (MICUCCI et al., 2016; LI et al., 2018; BRAY et al., 2018). O excesso de adiposidade, principalmente a gordura visceral, gera a produção de citocinas inflamatórias pelos adipócitos e por células do sistema imunológico infiltradas no tecido. Essa produção exacerbada de citocinas leva a um quadro de inflamação crônica de baixo grau que consequentemente, contribui para a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória, o que contribui para o desenvolvimento tumoral (Figura 1) (BECKER; LEVINGS; DANIEL, 2017).

Os macrófagos são exemplos de células imunes que se infiltram com maior afinidade no tecido adiposo visceral, sendo uma fonte importante de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (interleucina-6) e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), que podem bloquear a ação da insulina nos

adipócitos, sugestionando assim a relação entre o processo inflamatório e a resistência à insulina (MCLAUGHLIN et al., 2017; ENGIN; ENGIN, 2019).

Obesidade e câncer

Vários estudos demonstram que a obesidade pode aumentar o risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer (GALLAGHER; LEROITH 2015; AVGERINOS et al., 2019), em ambos os sexos. Temos como exemplos, o câncer de mama (na pós-menopausa), câncer colorretal, câncer de esôfago (adenocarcinoma), renal (de células renais), colo uterino, cárdia gástrico, fígado, vesícula biliar, pâncreas, ovário, meningioma, tireóide e mieloma múltiplo (LAUBY-SECRETAN et al., 2016).

Vários fatores como mudanças metabólicas ou hormonais influenciadas pelo aumento do tecido adiposo, resistência à insulina, hiperinsulinemia, inflamação crônica de baixo grau, maior biodisponibilidade de hormônios como o IGF-1, o estrógeno e a testosterona, e o estresse oxidativo, contribuem para os mecanismos de carcinogênese na obesidade, contribuindo para o aumento da proliferação celular e diminuição da apoptose (Figura 1) (FERRAZ; SIQUEIRA, 2015; REZENDE et al., 2018; FONSECA, 2011; AVGERINOS et al., 2019; FREITAS et al., 2021).

Em 2018, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) estimou nos últimos 40 anos que cerca de 4% de todos os novos cânceres diagnosticados em adultos eram atribuíveis a um IMC alto (ABESO, 2019). Na face oposta à obesidade, inúmeros estudos indicam que a prática de atividade física diminui o risco de desenvolvimento de alguns tipos de câncer, como ovário, mama e colorretal (LEE, 2019). Sugerindo que tanto a obesidade quanto suas complicações podem ser evitáveis com a mudança dos hábitos de vida do indivíduo (LEE, 2019).

Como citado anteriormente, a obesidade é caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo, especialmente tecido adiposo branco visceral (IYENGAR et al., 2016; TILG; MOSCHEN, 2006). O tecido adiposo é um órgão que possui funções endócrinas e é responsável pela homeostase energética. Segundo Iyengar et al. (2016), a hiperadiposidade pode desencadear distúrbios metabólicos, produção alterada de hormônios esteróides e inflamação subclínica crônica, e tais efeitos associam-se ao risco aumentado de desenvolvimento e progressão tumoral (Figura 1).

O processo inflamatório do tecido adiposo branco (TAB) se dá da seguinte maneira: com o balanço energético positivo ocorre um aumento na quantidade de lipídeos no organismo e consequentemente um aumento no armazenamento de triglicerídeos nos adipócitos (GHABEN; SCHEREN, 2019; TILG; MOSCHEN, 2006). Isso leva à hipertrofia das células adiposas e um aumento na quantidade de tecido adiposo. A hipertrofia dos adipócitos, que superam o suprimento de oxigênio, leva à hipóxia tecidual

promovendo estresse, morte dos adipócitos e aumento na produção e liberação de MCP-1 (proteína quimioatraente de monócitos-1) e de outras citocinas e quimiocinas comumente relacionadas ao processo de cicatrização de feridas (GHABEN; SCHEREN, 2019; IYENGAR et al., 2016; PICON-RUIZ et al., 2017; TILG; MOSCHEN, 2006). Assim, a MCP-1 promove o recrutamento e a proliferação de macrófagos dentro do tecido adiposo branco (IYENGAR et al., 2016).

Esses macrófagos se organizam ao redor do adipócito morto a fim de fagocitar o produto da morte celular, formando as estruturas em forma de coroa (CLS do inglês *Crown Like Structures*), que são biomarcadores histológicos da inflamação (IYENGAR et al., 2016; WANG et al., 2019). Ao fagocitar o adipócito morto, o macrófago se torna saturado de lipídeo, formando as células espumosas (IYENGAR et al., 2016). O adipócito fagocitado libera ácidos graxos, ativando o receptor Toll-Like 4 (TLR4) na membrana plasmática do macrófago, levando ao aumento na produção de mediadores inflamatórios como o TNF- α , a IL-1 β , a IL-6, a ciclooxigenase-2 (COX-2) e a PGE2 (prostaglandina E2) (GHABEN; SCHEREN, 2019; IYENGAR et al., 2016; SUN et al., 2012; TILG; MOSCHEN, 2006).

Assim, a inflamação latente do tecido adiposo branco e a inflamação sistêmica de baixo grau estão inevitavelmente associadas, de forma que uma sustenta a outra (IYENGAR et al., 2016; TILG; MOSCHEN, 2006). Assim, os ambientes locais (a nível tecidual) e sistêmico são programados juntos para promover crescimento tumoral e metástases em indivíduos com inflamação (IYENGAR et al., 2016).

Além da inflamação crônica de baixo grau, várias alterações metabólicas decorrentes da obesidade, como a resistência insulínica, a hiperinsulinemia e o estresse oxidativo possuem mecanismos que tem sido associados ao aumento de risco de câncer (QUEIROZ et al., 2015).

A insulina, hormônio produzido pelas células β -pancreáticas, é responsável por controlar o nível de glicose no sangue ao encaminhá-lo para dentro das células, onde esse composto será usado como fonte de energia (KEANE et al., 2015). Em pacientes obesos, o tecido adiposo excessivo provoca aumento de substâncias como ácidos graxos livres e TNF- α , que levam ao desenvolvimento de resistência insulínica e consequente hiperinsulinemia (FONSECA et al., 2011). Esse excesso de insulina leva à diminuição da síntese da proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBPs), aumentando assim a biodisponibilidade do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), um composto muito semelhante à insulina que regula o crescimento e proliferação celular (CALLE; KAKS, 2004).

Além disso, tanto a insulina quanto o IGF-1 atuam em seus receptores promovendo crescimento celular e inibição da apoptose. O IGF-1

também aumenta a síntese de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) que aumenta a permeabilidade vascular e angiogênese tumoral, contribuindo assim para a progressão e metástase (HOEBEN, 2004; IBRAHIM, 2004). A união de todos esses efeitos pode contribuir para a carcinogênese na obesidade, estabelecendo uma forte relação entre hiperinsulinemia provocada pela obesidade e o surgimento de neoplasias (GIOVANNUCCI, 1995; CALLE; KAAKS, 2004; POLLAK, 2008).

A hiperinsulinemia se associa a diversos tipos de neoplasias, como o câncer de mama, o câncer de pâncreas, o câncer colorretal e o câncer endometrial (MCKEOWN-EYSEN, 1994; KAAKS,

1996; KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002; HURSTING et al., 2012).

Hiperinsulinemia pode comprometer a síntese de hormônios sexuais, como os andrógenos e estrógenos, os quais são capazes de favorecer o crescimento tumoral. (JEE et al., 2005). Os hormônios sexuais esteróides possuem capacidade mitogênica e, por isso, são aptos a promover a proliferação celular, inibir a morte celular programada e, conseqüentemente, potencializar o risco de novas mutações (KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002; LONERGAN; TINDALL, 2011; FORTE et al., 2012; HURSTING et al., 2012).

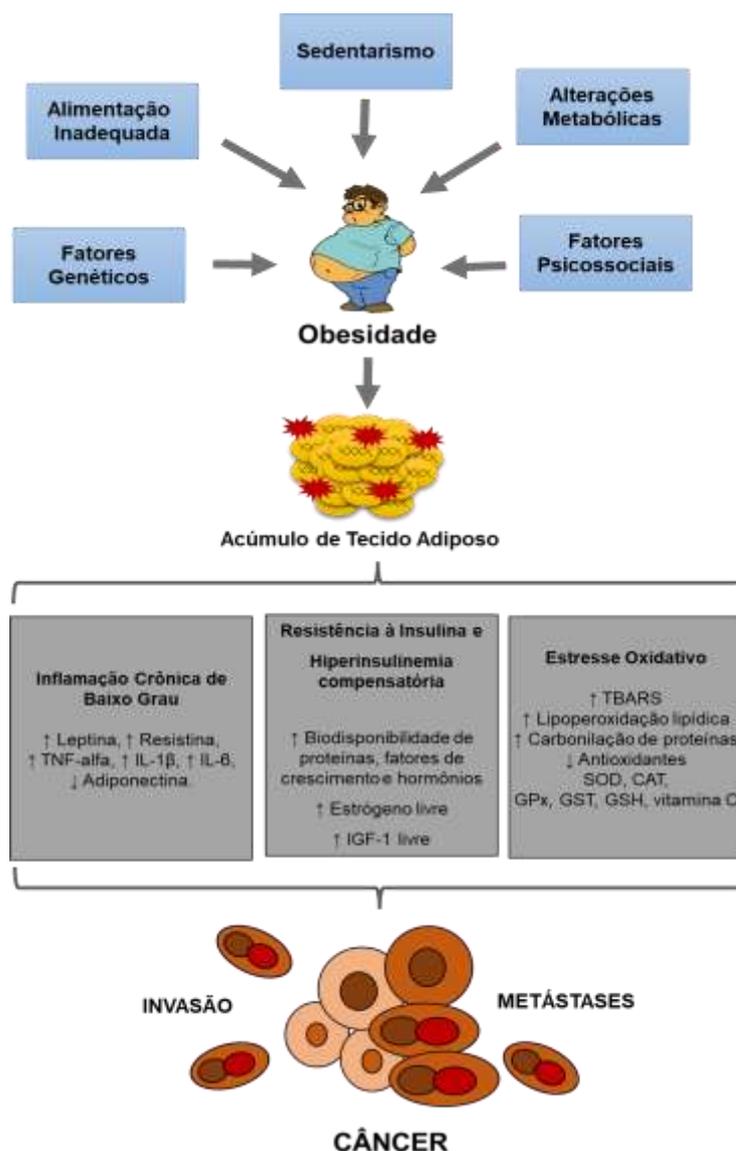


Figura 1. Mecanismos de carcinogênese na obesidade (Fonte: Eveline Queiroz).

A adiposidade também pode influenciar a síntese e atividade dos hormônios sexuais esteróides - estrógeno, progesterona e andrógenos (CALLE; KAAKS, 2004; POLLAK et al., 2004; FORTE et al., 2012). O tecido adiposo produz enzimas metabolizadoras de hormônios sexuais, que viabilizam a produção de estrógeno a partir de

precursores androgênicos. Tais precursores são liberados pelas gônadas e pelas glândulas adrenais (NOVOSYADLYY; LEROITH, 2010). Nos homens e nas mulheres na pós-menopausa, o tecido adiposo é o principal local de síntese de estrógeno, e o IMC está diretamente relacionado com os níveis de estrógeno e estradiol circulante (TCHERNOF;

DESPRES, 2000; KEY et al., 2001; KEY et al., 2003; FORTE et al., 2012).

Na obesidade há aumento dos níveis circulantes de insulina e da atividade de IGF-I, isto resulta em redução da síntese hepática e da

Câncer

Tem-se as doenças crônicas como principal causa de morte em todo o mundo. Entre elas, o câncer tem se destacado em razão do aumento do número de casos em todos os continentes (BENARROZ; FAILLACE; BARBOSA, 2009).

A expressão câncer faz menção às neoplasias ou tumores malignos, que são lesões expansivas constituídas por um aumento desordenado do número de células. (INCA, 2020). De forma geral, as células cancerígenas manifestam rápido crescimento e, muitas vezes, são capazes de provocar desequilíbrios homeostáticos graves, podendo levar o indivíduo a óbito (BRASILEIRO FILHO, 2016).

A palavra câncer originou-se do grego *karkinos*, que significa caranguejo. Tal termo foi utilizado primeiramente por Galeno (aproximadamente 138 a 201 d.C.) para referir-se ao câncer de mama, pois as veias superficiais da mama se assemelhavam às patas de um caranguejo. (JAMES et al., 1986; KUMAR et al., 2008). Portanto, podemos inferir que o câncer não é uma doença recente.

O câncer se trata de um relevante problema de saúde pública, caracterizando-se como uma das quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maior parte dos países (BRAY et al., 2018).

A incidência e a mortalidade por CA vêm aumentando no mundo, em parte devido ao envelhecimento e crescimento populacional, bem como pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco relacionados ao câncer e associados ao desenvolvimento socioeconômico da população (BRAY et al., 2018). Ainda, verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos associados às infecções e um aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas da população (BRAY et al., 2018). A inclusão de hábitos e atitudes relacionados à urbanização, como o sedentarismo e a alimentação inadequada, foram responsáveis por gerar tais mudanças. (BRAY et al., 2018).

A estimativa mundial indica que houveram no mundo, no ano de 2018, 18 milhões de novos casos de câncer (17 milhões excluindo os casos de câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de óbitos (9,5 milhões excluindo os cânceres de pele não melanoma) (BRAY et al., 2018). Câncer de pulmão (14,5%), próstata (13,5%), cólon e reto (10,9%), estômago (7,2%) e fígado (6,3%) foram os tipos de câncer mais comuns nos homens. Já nas mulheres, os tipos mais comuns foram câncer de mama

concentração sanguínea de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando dessa forma a quantidade de hormônios sexuais livres circulantes (NOVOSYADLYY; LEROITH, 2010).

(24,2%), cólon e reto (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%) (BRAY et al., 2018).

As células que compõem os tecidos do corpo humano se multiplicam por meio do ciclo celular, processo que é contínuo e natural. (INCA, 2020). A partir do mesmo, a maioria das células normais cresce, se multiplica e morre, o que ocorre de maneira ordenada. Apesar disso, existem diferentes tipos de células e, portanto, o ciclo celular ocorre de forma diferente em cada uma: os neurônios nunca se dividem, enquanto as células do tecido epitelial dividem-se de forma rápida e contínua (INCA, 2020).

O processo de crescimento das células neoplásicas é diferente do das células normais. Ao invés de morrerem, as células neoplásicas continuam crescendo incontrolavelmente, o que gera células anormais. (VILELA et al., 2003). Diferentes seres vivos podem, em algum momento de suas vidas, apresentar anormalidades no processo de crescimento das células, que dividem-se rapidamente, agressivamente e incontrolavelmente, migrando para outras regiões do organismo, o que pode resultar em transtornos funcionais. (OTTO, 2002; INCA, 2020). O câncer se enquadra como um desses transtornos de função. (INCA, 2020).

O CA é gerado a partir de uma célula normal que sofreu um acúmulo progressivo de mutações no seu material genético (KUMAR et al., 2008). É uma doença multifatorial, onde envolve predisposição genética e influências externas como fatores ambientais, ação de agentes carcinogênicos – químicos, físicos e biológicos (KUMAR et al., 2008).

Para a formação do CA, o processo de carcinogênese ocorre basicamente em três etapas: iniciação, promoção e progressão.

A iniciação é o primeiro estágio da carcinogênese que corresponde à transformação celular induzida pelos cancerígenos causando modificações genéticas nas células e alterando suas respostas ao microambiente (BRASILEIRO FILHO, 2016). Ocorre um acúmulo progressivo de alterações, mutações, que contribuem para o desenvolvimento tumoral. Essas alterações tornam a célula propensa a desenvolver um tumor, porém a iniciação somente, não é suficiente para a formação do câncer (BRASILEIRO FILHO, 2016; LUCH, 2005).

Dentre as fontes mais comuns de exposição do ser humano a agentes mutagênicos e carcinogênicos tem-se a dieta, tanto pela composição dos alimentos, quanto pelo seu preparo, o uso de temperos, corantes ou a presença de contaminantes nos mesmos. Além disso, o consumo de determinadas drogas possui potencial danoso, como o hábito de fumar, a

ingestão de bebidas alcoólicas, o consumo de drogas ilícitas e de medicamentos (Figura 2) (SGARBIERI et al., 1999; HERCEG et al., 2007). Com relação ao ambiente em que está inserido, vários fatores ambientais podem afetar o material genético humano, como a radiação solar, os

efluentes industriais, os agrotóxicos, alguns produtos químicos industriais e os derivados de petróleo (Figura 2) (HEUSER; FREITAS; SILVA, 2001).

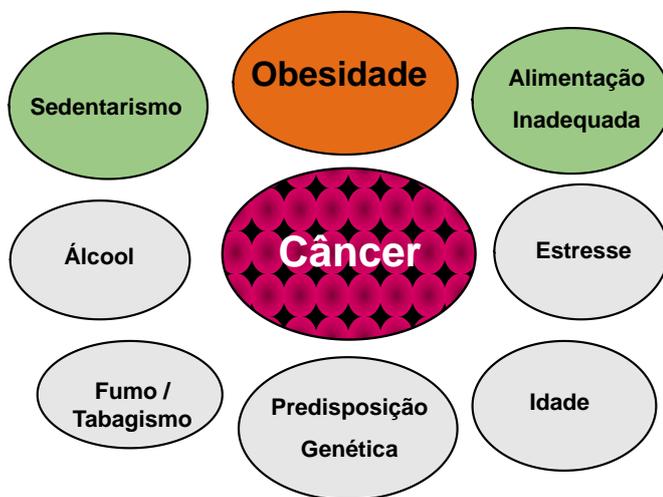


Figura 2. Fatores de risco para o câncer (Fonte: Eveline Queiroz).

A promoção permite a expansão das células iniciadas por meio da proliferação celular das células mutadas, induzindo a um crescimento anormal e/ou mutações através da ação de agentes denominados promotores (SOARES et al., 2016). Estes agentes são substâncias que tem em comum a propriedade de irritar os tecidos e de provocar reações inflamatória e proliferativa, estimulando a proliferação celular (COUSSENS; WERB, 2002; KEMPEN; VISSER; COUSSENS, 2006; KUMAR et al., 2008). Alguns exemplos de agentes promotores são componentes nitritos e nitratos presentes na alimentação, álcool, tabaco, a exposição excessiva e prolongada a hormônios, como o estrogênio, dentre outros (SILVA et al., 2018; INCA, 2019).

A progressão do tumor compreende a expressão do fenótipo maligno e a tendência das células malignas de adquirirem características mais agressivas ao longo do tempo (LENGAUER; KINZLER; VOGELSTEIN, 1998). Além disso, a metástase pode envolver a capacidade das células tumorais de secretar proteases que permitem a invasão além da localização imediata do tumor primário (LENGAUER; KINZLER; VOGELSTEIN, 1998).

O CA em si apresenta várias características, sendo algumas fundamentais para a determinação do fenótipo tumoral como: autossuficiência aos sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais inibidores do crescimento, resistência à apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e capacidade de invadir tecidos normais e causar metástase (HANAHAN; WEINBERG., 2000). Além disso, apresenta uma íntima relação com desordens metabólicas, imunológicas e genéticas, seja relacionado ao estado basal ou ao

estado de repouso (HOESSEL; SCHMID, 2013; PRADERE; DAPITO; SCHWABE, 2014; ZHANG et al., 2013).

No que se refere às questões metabólicas, ocorre uma elevação da atividade da enzima lactato desidrogenase de isoforma A (LDH-A) (SAN-MILLÁN; BROOKS, 2016). A LDH-A é a enzima que realiza a transformação de piruvato em lactato através do estímulo da proteína indutora de hipóxia 1 (HIF-1) e do oncogene c-Myc (SAN-MILLÁN; BROOKS, 2016). A elevação da atividade da LDH-A elucida o aumento espontâneo de lactato que ocorre em células cancerígenas (WARBURG, 1956) que, por esse motivo, passam a apresentar propriedades semelhantes às observadas na lesão mitocondrial. Esse processo é denominado efeito Warburg (VANDER et al., 2009), fenômeno em que células neoplásicas transformam glicose em lactato mesmo na presença de oxigênio, diferentemente das células normais, em que, na presença de oxigênio, ocorre o Ciclo de Krebs e a Fosforilação Oxidativa. (VANDER et al., 2009).

Uma hipótese consistente para elucidar o efeito Warburg é que o metabolismo modificado das células cancerosas oferece a elas uma vantagem seletiva, tanto para sobrevivência quanto para proliferação no microambiente tumoral único (HSU; SABATINI, 2008). Conforme o tumor se desenvolve, ele supera as capacidades de difusão do suprimento sanguíneo local, gerando como consequência a hipóxia (HSU; SABATINI, 2008). Dessa forma, o lactato permite a manutenção de energia para as células neoplásicas, principalmente porque é utilizada uma maior concentração de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido

(NAD+) durante a glicólise (SAN-MILLÁN; BROOKS, 2016).

Ainda, destaca-se que o lactato é considerado um importante ativador da secreção do hormônio de crescimento (GH) (SALGUEIRO, 2014), com consequente aumento na secreção do IGF-1, sendo este um ativador da via de crescimento celular (SALGUEIRO, 2014; LIMA, 2017).

As manifestações clínicas de um tumor, com os seus sinais e sintomas, dependem da sua localização e da atividade funcional do órgão acometido, variando de sangramentos, úlceras, emagrecimento, caquexia, anorexia, dentre outros (BARACAT, FERNANDES JÚNIOR, SILVA, 2000).

A síndrome da caquexia-anorexia do câncer é uma recorrente complicação no paciente com câncer em estágio avançado. É caracterizada por abundante consumo dos tecidos muscular e adiposo, gerando como consequência perda de peso, anemia, astenia (sensação de fraqueza), balanço nitrogenado negativo e redução da ingestão de alimentos, resultado de alterações fisiológicas, metabólicas e imunológicas (RAVEL; PICHARD, 2012; SILVA et al., 2012).

Os fatores que contribuem para o aparecimento da caquexia são aumento do estado inflamatório e da proteólise muscular (alteração no metabolismo de proteínas gerando maior degradação e catabolismo proteico), deficiência de carboidratos e alterações no metabolismo de lipídeos (aumenta o catabolismo lipídico) (RAVEL; PICHARD, 2012). Dessa forma, a caquexia é clinicamente relevante uma vez que aumenta a morbidade e a mortalidade dos pacientes (RAVEL; PICHARD, 2012).

As alterações no metabolismo dos carboidratos se manifestam por meio da intolerância à glicose e pela resistência periférica à ação da insulina (SILVA et al., 2012). Já as depleções proteicas podem ser percebidas pela atrofia do músculo esquelético e órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia, colocando o indivíduo em risco para o reparo inadequado de feridas, pelo aumento da suscetibilidade às infecções e diminuição da capacidade funcional (SILVA et al., 2012). Além disso, ocorre alteração do metabolismo lipídico, com redução das reservas de gordura e elevação dos níveis de lipídeos circulantes (SILVA et al., 2012).

O diagnóstico de câncer envolve vários parâmetros e deve ser confirmado por exames como: histológico, citológico, fenotipagem genotípica, exames de imagem, que variam de acordo com a suspeita clínica. O estadiamento tumoral, pelo sistema TNM (OLIVEIRA et al., 1999; KOWALSKI; MAGRINI; CARVALHO, 2002), é essencial para selecionar e avaliar a terapêutica a ser utilizada, bem como para estimar o prognóstico e consequências para o paciente, sejam elas decorrentes dos sinais e sintomas da doença, como pelo efeito do tratamento realizado (OLIVEIRA et al., 1999; GERAGHTY; WOBST, 1999).

Há várias terapias disponíveis para o tratamento do câncer, dentre elas temos a remoção cirúrgica do tumor, a radioterapia, a quimioterapia com fármacos antineoplásicos clássicos, quimioterapia com fármacos com alvo molecular específico, como os anticorpos monoclonais e os inibidores tirosina quinase, hormonioterapia, imunoterapia, transplante de medula óssea, dentre outros (INCA, 2020). Todos com um único objetivo, eliminar o tecido tumoral do organismo do indivíduo, seja por meio da remoção da massa tumoral, seja pela inibição do crescimento e proliferação das células tumorais ou pela indução da apoptose (INCA 2020).

Nutrientes, obesidade e câncer

O surgimento e a progressão dos tipos mais comuns de câncer são resultado da interação entre fatores endógenos e exógenos, sendo que, o mais significativo é o padrão alimentar (GARÓFOLO et al., 2004; ZITVOGEL; PIETROCOLA; KROEMER, 2017). A relação entre nutrição e câncer pode ocorrer tanto de forma indireta, devido ao alto consumo calórico e ao desbalanço energético, resultando em hipertrofia do tecido adiposo branco e, assim, em mecanismos carcinogênicos; quanto de forma direta, por meio da ação dos diversos componentes alimentares sobre o mecanismo de crescimento e proliferação tumoral (IYENGAR et al., 2016).

Os fatores dietéticos apresentam ação protetora ou promotora da carcinogênese (ZITVOGEL; PIETROCOLA; KROEMER, 2017). Dessa forma, o conhecimento do efeito nutricional sobre o mecanismo tumoral é de extrema importância, já que a adequação do padrão alimentar pode corroborar para o bom prognóstico do paciente, potencializando os efeitos do tratamento (AQUINO DE BRITO, MAYNARD, 2019).

Frutas, hortaliças e vegetais (Ex: tomate, goiaba, chicória, pimentão, brócolis) – evidências epidemiológicas têm destacado que o consumo de frutas e hortaliças possui efeito protetor contra diversas formas de câncer, como de esôfago, de pulmão e colorretal (GARÓFOLO et al., 2004). Vegetais e frutas são alimentos complexos, que contêm vitaminas, minerais, fibras, carotenoides, flavonoides, esteróis, fenóis e diversas outras substâncias bioativas que possuem capacidade de prevenção do câncer (ROCK et al., 2020).

O efeito protetor de alguns vegetais e frutas também é atribuído ao fato de que possuem baixa fonte de energia, no entanto, são ricas em fibras e possuem um alto teor de água e, por isso, promovem o aumento da saciedade e a diminuição da ingestão de alimentos ricos em energia, contribuindo para a perda de peso e para a manutenção dessa perda (ROCK et al., 2020). Para a redução do risco de câncer, o *American Cancer Society*, em concordância com *Dietary Guidelines for Americans*, recomenda o consumo de ao menos

2,5 a 3 xícaras de vegetais e 1,5 a 2 xícaras de frutas por dia, a depender das necessidades alimentares de cada indivíduo (ROCK et al., 2020).

Há pesquisas em andamento que avaliam o potencial de vegetais verdes-escuros, alaranjados, crucíferos (repolho, brócolis, couve de Bruxelas), produtos de soja, feijão (carioca, preto, branco, vermelho), legumes, cebola, alho e tomate na prevenção do câncer (ROCK et al., 2020).

Os carotenóides são compostos fotossintetizantes de origem vegetal que pigmentam flores, vegetais e frutas, sendo as suas principais fontes o betacaroteno (brócolis, cenoura, couve, espinafre), a betacriptoxantina (caqui, mamão, pitanga), a luteína (couve, espinafre, chicória), a zeaxantina (milho, pimenta, laranja, tangerina, gema de ovo) e o licopeno (caqui, tomate, goiaba, morango) (MARIUTTI; MERCADANTE, 2008).

O licopeno, carotenóide presente no tomate e na polpa da goiaba, associa-se à supressão da carcinogênese nos cânceres de próstata, mama, fígado, pulmão e estômago (VITALE; BERNATENE; POMILIO, 2010). O seu mecanismo de ação baseia-se na sua propriedade antioxidante, eliminando espécies reativas de oxigênio presentes nos tecidos; no seu efeito antiproliferativo sobre as células tumorais, na indução de células cancerígenas à apoptose, no aumento da expressão de genes onco-supressores, como o BRCA1 e o BRCA2 e na inibição de danos oxidativos ao DNA (CORREA et al., 2020).

A betacriptoxantina, presente em frutas cítricas e pimentões vermelhos, apresenta capacidade de eliminação de radicais livres presentes nos tecidos, promove imunomodulação, inibição da proliferação celular tumoral e indução de células tumorais à apoptose. Estudos indicam que esse composto inibe o processo tumoral do câncer de pele, de cólon e de pulmão (TANAKA et al., 2012).

Fibras (Ex.: celulose, inulina, beta-glucana) – em 1970, Burkitt sugeriu, baseando-se na população do leste da África, que a alta ingestão de fibras possuiria efeito protetor contra o câncer colorretal (SONG, 2015). Porém, de acordo com Song (2015), existe certa dificuldade em avaliar a relação entre o consumo de fibra e o câncer, dada a grande diversidade de fontes dietéticas de fibras e a incerteza acerca do efeito apresentado por cada uma. Além disso, a principal fonte de fibra considerada nos estudos europeus são os cereais, enquanto nos estudos americanos, a principal fonte são as frutas, gerando incerteza nos padrões estabelecidos (SONG, 2015).

A fibra representa a parte do alimento que resiste à digestão enzimática e chega ao intestino grosso praticamente inalterada.

As bactérias presentes no cólon intestinal fermentam as fibras alimentares em graus variáveis, dependendo de sua composição química e hidrossolubilidade. A fermentação das fibras exerce dois efeitos importantes no organismo: 1) formação

de ácidos graxos de cadeias curtas, que atuam como fatores tróficos no epitélio do intestino grosso; e 2) aumenta a proliferação e quantidade de bactérias intestinais (LATTIMER; HAUB, 2010). Isso contribui para o aumento do peristaltismo e ampliação do volume fecal, além de apresentar outros efeitos metabólicos benéficos, como contribuir para a melhora da sensibilidade à insulina e redução dos níveis de glicose pós-prandial (WONG; JENKINS, 2007; LATTIMER; HAUB, 2010).

A fibra que não passa pelo processo de fermentação pode atrair água, elevando o volume das fezes. Assim, o efeito final gerado sobre as evacuações varia com as diferentes composições das fibras dietéticas. De forma geral, fibras insolúveis e pouco fermentáveis, como a lignina, apresentam melhores resultados no aumento de volume no bolo fecal e, conseqüentemente, melhor trânsito intestinal.

Os carboidratos podem ser divididos em dois grupos, de acordo com sua digestibilidade no trato gastrointestinal: não estruturais (amido, açúcares simples, frutose), que são hidrolisados por reações enzimáticas e absorvidos no intestino delgado, e complexos (celulose, lignina, pectina, beta-glucanas), que são resistentes à digestão no intestino delgado e requerem fermentação pelas bactérias da microbiota do intestino grosso (LATTIMER; HAUB, 2010).

A *American Association of Cereal Chemists* define as fibras dietéticas como polímeros de carboidratos que não sofrem digestão e nem absorção no intestino delgado (LATTIMER; HAUB, 2010). Podem ser solúveis (pectina, inulina), interagindo com a água e formando géis viscosos que serão fermentados pelas bactérias do intestino grosso. Por serem viscosas e se misturarem com o bolo fecal, têm o poder de retardar o esvaziamento gástrico e a absorção de glicose e, conseqüentemente, diminuem a glicemia pós-prandial (WONG; JENKINS, 2007; LATTIMER; HAUB, 2010). Podem também ser insolúveis (lignina, celulose, hemicelulose), não formando géis, o que dificulta a sua digestão no intestino grosso, contribuindo para a formação do bolo fecal e melhora do trânsito intestinal (WONG; JENKINS, 2007). A maioria das fibras alimentares são fibras insolúveis (LATTIMER; HAUB, 2010). As fibras alimentares são ricas em compostos fitoquímicos, como fenólicos, carotenóides, lignanas, beta-glucanas e inulina, que desempenham importantes funções na saúde do organismo (LATTIMER; HAUB, 2010).

A inulina, presente na chicória, cebola, alho, trigo, alcachofra e bananas, estimula o crescimento de bifidobactérias no intestino grosso por atuar como prebiótico, estimulando o crescimento e/ou atividades dessas bactérias intestinais (SAAD, 2006). Como consequência, há a redução do contato da parede intestinal com substâncias inflamatórias, evitando a proliferação celular de células colorretais e, portanto, reduzindo as

chances de desenvolvimento de câncer colorretal (SAAD, 2006). Além disso, a inulina é capaz de reduzir a obesidade em adultos, já que a oligofrutose, um subgrupo de inulina, aumenta a saciedade ao inibir o hormônio *peptídeo glucagon-like 1* (GLP1) (CANI et al., 2006). Assim, promove a redução da ingestão total de energia; evitando o desenvolvimento da obesidade e do microambiente favorável à carcinogênese (CANI et al., 2006).

As beta-glucanas, são polissacarídeos, polímeros de glicose unidos por ligações do tipo beta (β): β -(1-3), β -(1-4) e/ou β -(1-6). As beta-glucanas podem estar presentes em cereais, como a aveia, a cevada, o milho, e podem ser produzidas por microrganismos, como os fungos e as bactérias (WOUK et al., 2021; DEKKER et al., 2019).

As beta-glucanas presentes na aveia e na cevada, são fibras solúveis e, por isso, formam géis viscosos, aumentando o tempo de esvaziamento gástrico e a digestão e absorção de glicose, o que reduz a resposta glicêmica e, conseqüentemente, a liberação de insulina pós-prandial (MIRA; GRAF; CÂNDIDO, 2009). Assim, tem ação moduladora da glicemia e de insulina, sendo importante agente contra a resistência insulínica, a obesidade e o diabetes (MIRA; GRAF; CÂNDIDO, 2009). Também atuam como prebióticos, estimulando o crescimento de bifidobactérias no intestino; e como antioxidantes, eliminando as espécies reativas de oxigênio presentes nos tecidos, combatendo o estresse oxidativo e o desenvolvimento de obesidade e câncer, entre outras doenças (QUEIROZ et al., 2020; VETVICKA et al., 2019).

As beta-glucanas ligam-se a receptores de membrana de células imunológicas, como o receptor de complemento 3 (CR3), a dectina-1 e o receptor *toll-like 2* (TLR-2) (CIECIERSKA et al., 2019). Assim, promovem a ativação de macrófagos, viabilizando a fagocitose de células tumorais; e ativam o fator de transcrição NF- κ B, gerando o aumento do TNF- α e, como consequência, a apoptose de células tumorais (CIECIERSKA et al., 2019). A partir da estimulação do sistema imunológico, ocorre a secreção de citocinas e de mediadores inflamatórios, o que resulta na redução da taxa de proliferação de células cancerígenas e na limitação do processo de angiogênese tumoral (CIECIERSKA et al., 2019). Estudos demonstram o efeito inibitório da beta-glucana sobre a proliferação de células no câncer de cólon, no tumor epitelial ductal da mama e no adenocarcinoma de mama, promovendo efeito protetor sobre essas neoplasias (SHAH et al., 2014; SHAH et al., 2015).

Grãos inteiros (trigo, aveia, cevada, centeio, milho, arroz selvagem, quinoa, triticale, teff) – o grão inteiro possui uma estrutura de três camadas: o farelo, o endosperma e a camada germinativa (LANG; JEBB, 2003). O farelo é rico em vitaminas B e fitonutrientes, como os flavonoides e indóis, além de pequena quantidade de proteína (LANG; JEBB, 2003). O endosperma é constituído predominantemente por carboidrato (LANG; JEBB,

2003). A camada germinativa é uma fonte concentrada de minerais, como o ferro e o zinco, além da vitamina E, que possui alto poder antioxidante (LANG; JEBB, 2003).

O processo de refinamento do grão faz com que o endosperma, rico em carboidrato, seja utilizado, enquanto o farelo e o gérmen, ricos em agentes biologicamente ativos, são retirados, resultando em um produto final com valor nutricional reduzido (LANG; JEBB, 2003). Portanto, os grãos inteiros são ricos em vitaminas, minerais, antioxidantes, lignanas e fitosteróis; compostos que atuam na homeostase da glicose, dos lipídeos e das lipoproteínas, e que possuem efeito benéfico sobre a função endotelial (MELLEN; WALSH; HERRINGTON, 2007). Além disso, os grãos inteiros representam uma fonte de carboidrato de qualidade, pois sua digestão e absorção ocorrem de forma lenta, caracterizando-os como carboidratos de baixo índice glicêmico (SONG et al., 2015). Por isso, estão associados à redução dos níveis de insulina e melhora da sensibilidade à insulina, tendo efeito positivo contra o processo de carcinogênese (SONG et al., 2015). O consumo diário de 30 gramas de grãos inteiros foi estimado em reduzir o risco de câncer colorretal em 5% (SCHWINGSHACKL et al., 2017). Em outro estudo, o risco total de mortalidade por câncer foi 6% menor a partir do consumo diário de 3 porções de grãos inteiros (BENISI-KOHANSAL et al., 2016).

Fitoquímicos (Ex: isoflavonas, lignanas, terpenos e carotenóides) - são identificados como tendo papel preventivo contra vários tipos de câncer (GARÓFOLO et al., 2004). Os fitoquímicos participam em diversas etapas do metabolismo, por exemplo, atuando como antioxidantes ou na redução da proliferação de células cancerígenas e, por isso, podem atuar de forma direta ou indireta para promover a prevenção do câncer (GARÓFOLO et al., 2004). A soja, por possuir um alto teor de isoflavona, tem alto efeito preventivo sobre o câncer de mama (GARÓFOLO et al., 2004). Porém, por existirem diversos tipos de grãos de soja, deve-se atentar ao fato de que as quantidades e tipos de isoflavonas presentes em cada um deles são diferentes (GARÓFOLO et al., 2004). O beta-caroteno, por reduzir os níveis circulantes do hormônio estrogênio, também possui efeito protetor sobre o câncer de mama (CIBEIRA; GUARAGNA., 2006).

Gordura (salmão, óleo de oliva, nozes, leite integral) – Estudos indicam que etapas do processo carcinogênico, como a iniciação, promoção, progressão, latência, crescimento e metástases, podem ser influenciados pela gordura da dieta (CIBEIRA; GUARAGNA., 2006). Em alguns casos, o maior consumo total de gordura se relacionou com o maior risco de câncer, principalmente o câncer de mama, colorretal e próstata (KUSHI; GIOVANNUCCI, 2002). Porém, foi demonstrado que o tipo de gordura consumida importa mais para

o processo da carcinogênese do que o consumo total de gordura.

A origem e a composição lipídica variam, fazendo com que o papel do lipídeo no desenvolvimento tumoral também seja variado (IZAR et al., 2021; PERINI et al., 2010; CIBEIRA; GUARAGNA., 2006). Os constituintes mais abundantes dos lipídeos são os ácidos graxos, que se dividem em saturados e insaturados. Os saturados são sólidos em temperatura ambiente devido à sua estrutura química e estão presentes na manteiga, na gordura de origem animal, no leite integral e no óleo de palma. Os insaturados são líquidos à temperatura ambiente e, por isso, em sua maioria são óleos: óleo de soja, óleo de milho, óleo de girassol, óleo de canola e óleo de oliva (IZAR et al., 2021).

Os ácidos graxos insaturados são divididos em monoinsaturados e poli-insaturados. Tanto ácidos graxos saturados quanto monoinsaturados podem ser produzidos pelo corpo humano, enquanto os poli-insaturados necessitam ser consumidos através da dieta, sendo, por essa razão, denominados essenciais (IZAR et al., 2021). Já a gordura trans, ou gordura vegetal hidrogenada, é produzida através do processo de hidrogenação dos óleos vegetais, podendo também ser encontrada naturalmente em algumas bactérias dos gêneros *Vibrio* e *Pseudomonas*, em alguns vegetais (ervilha, repolho) e em alimentos originados de ruminantes (carnes, leites e derivados) pela ação da microbiota presente no rúmen de animais bovinos (MERÇON, 2010).

Ácidos graxos poli-insaturados - Existem duas famílias de ácidos graxos poli-insaturados, ômega 3 e ômega 6. O ômega 6 é representado pelos ácidos linoleico e araquidônico, e as suas principais fontes na alimentação são os óleos de girassol, de milho e de soja, as nozes e as castanhas do Pará; enquanto o ômega 3 se apresenta como ácido alfa-linolênico, ácido eicosapentanoico e ácido docosahexaenoico, sendo os principais alimentos ricos em ômega 3 a soja, a canola, a linhaça, a chia, os peixes e os crustáceos de águas frias dos oceanos Pacífico e Ártico (IZAR et al., 2021). Os ácidos graxos ômega 6 possuem papel coadjuvante no processo de carcinogênese, que se dá através da produção excessiva de eicosanóides, compostos mediadores do processo inflamatório gerados através da via da ciclo-oxigenase e da lipoxigenase (GOODMAN et al., 2004). Os eicosanóides originados pelo metabolismo do ácido araquidônico são as prostaglandinas, os leucotrienos, o tromboxano A2 e o ácido hidroxieicosatetraenoico; mediadores estes que estão relacionados com a iniciação e promoção do câncer, com a proliferação celular, a sobrevivência de células tumorais e a metástase tumoral. Por isso, se relacionam ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama e do câncer colorretal (GOODMAN et al., 2004; MARTINS;

GRUEZO, 2009; CARMO; CORREIA, 2009; GONÇALVES et al., 2015).

O ácido alfa-linolênico tem ação biológica a partir da sua conversão em ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), que são metabolizados através de ciclooxigenase e lipoxigenase, dando origem aos eicosanóides prostaglandina E3, leucotrieno B5 e tromboxano 3 (HALL; VAN SAUN; WANDER, 2004). Ou seja, o ácido graxo ômega 3 também é convertido em eicosanóides, porém a ação desses resulta em ação anti-inflamatória (PERINI et al., 2010). Por serem ambos metabolizados através das vias da ciclooxigenase e da lipoxigenase, ômega 3 e ômega 6 competem pelas mesmas enzimas. Dessa forma, o seu balanço na dieta é de extrema importância, pois o maior consumo de EPA e a redução do consumo de ácido araquidônico favorece a formação de eicosanóides menos inflamatórios (PERINI et al., 2010).

Com as mudanças ocorridas no padrão dietético humano, o padrão atual de dieta ocidental caracteriza-se por uma relação ômega 6: ômega 3 entre 10:1 a 20:1, a depender de cada país (GARÓFOLO et al., 2006). As razões 2:1 ou 3:1 são recomendadas como proporções ideais de consumo desses ácidos graxos insaturados, enquanto dietas baseadas em razões abaixo de 1:1 não são aconselhadas (MASTERS, 1996; MARTIN et al., 2006). Ainda, é descrito que o consumo de ômega 6 equivalente de 2% a 3% do volume total da dieta seja suficiente para suprir as necessidades do organismo (MARTINS; GRUEZO, 2009). Diferente de países ocidentais, no Japão há uma elevada ingestão de ômega 3, proveniente de peixes, frutos do mar e de óleos vegetais, como o óleo de soja. Estudos comparativos demonstraram que japoneses vivendo no Japão apresentam concentrações de ômega 3 três vezes maiores do que de japoneses vivendo nos Estados Unidos (CIBEIRA; GUARAGNA., 2006).

Os ácidos graxos ômega 3 induzem a diferenciação de células do câncer de mama, impedindo a sua proliferação e, assim, cessando o crescimento tumoral; além de diminuir a estimulação estrogênica em tumores de mama estrógeno-dependentes (HUERTA-YÉPEZ; TIRADO-RODRIGUEZ; HANKINSON, 2016; GONÇALVES et al., 2015; CARMO; CORREIA, 2009; CIBEIRA; GUARAGNA., 2006). O ômega 3 atua também suprimindo o crescimento das células do epitélio ovariano, a proliferação de células pancreáticas tumorais e apresenta efeito protetor nos estágios iniciais do câncer de cólon (HUERTA-YÉPEZ; TIRADO-RODRIGUEZ; HANKINSON, 2016; CARMO et al., 2009). Foi incorporado à pele de pacientes em estudos relacionados ao câncer de pele, conferindo proteção tanto contra queimaduras quanto contra a expressão do gene P53, normalmente induzida pela ação da radiação ultravioleta. O ômega 3 apresentou efeito protetor também em estudos relacionados ao câncer de próstata (CARMO; CORREIA, 2009).

O ômega 3, portanto, atua retardando o crescimento dos tumores, inibindo o processo de angiogênese tumoral e inibindo a carcinogênese, podendo até mesmo aumentar a eficácia da radioterapia e de muitas drogas quimioterápicas.

Ácidos graxos monoinsaturados - o ácido oleico (ômega 9) é o mais abundante encontrado na natureza, presente nos óleos de oliva e de canola, em frutos secos (macadâmia, avelã, amendoim) e em alguns alimentos de origem animal (entre 40 e 50% da composição da carne de boi, frango e porco) (IZAR et al., 2021). A substituição de alimentos ricos em gorduras saturadas por ácidos graxos monoinsaturados se mostrou benéfica, pois o consumo de níveis elevados de ômega 9 gera efeito protetor contra a síndrome metabólica, entre outros benefícios. Foi demonstrado o efeito protetor do ácido oleico no câncer de próstata, agindo na inibição da proliferação de células malignas (LIU; SHIMIZU; KONDO, 2009). Outros estudos descrevem o efeito protetor do ácido oleico contra o câncer de mama e o câncer colorretal, assim como sobre o câncer de pulmão, de estômago, de endométrio e de ovário (CARRILLO; CAVIA; ALONSO-TORRE, 2012; ZAMORA et al., 2004).

Ácidos graxos saturados - a maioria das células do organismo podem sintetizar os ácidos graxos saturados a partir da acetilcoenzima A, que provém do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Também estão presentes em diversos alimentos, podendo ser consumidos através da alimentação. São capazes de elevar as concentrações de colesterol total e das lipoproteínas HDL e LDL. Estão relacionados também ao aumento da concentração plasmática de triglicerídeos, pois são capazes de modular genes envolvidos na síntese de lipídeos (IZAR et al., 2021).

Estudos comprovam a atuação dos ácidos graxos saturados na ativação e intensificação da sinalização inflamatória, tanto através da modulação da via do NF-κB, fator de transcrição que controla a atividade de genes associados à resposta inflamatória; quanto através da ativação intracelular do complexo NLRP3 inflamassoma; gerando inflamação de baixo grau e, assim, aumentando os riscos de crescimento e desenvolvimento tumoral (HWANG; KIM; LEE, 2016; HUANG et al., 2012; REYNOLDS et al., 2012).

Pesquisas demonstraram que o alto consumo de gorduras saturadas se relaciona ao câncer de próstata agressivo, pois dietas ricas em gorduras podem modular a via de sinalização de andrógenos, regulando positivamente a via do fator de crescimento semelhante à insulina e aumentando a inflamação da próstata, promovendo, assim, condições para o crescimento do tumor. A ingestão de gordura saturada é importante determinante dos níveis de colesterol sérico, e os elevados níveis de colesterol foram associados à maior agressividade

do câncer de próstata (ALLOTT et al., 2016). Além disso, o alto consumo de gordura saturada se relaciona ao maior risco de desenvolvimento de câncer de mama e de câncer epitelial de ovário, pois promove aumento da produção de hormônio estrogênio extraovariano, que possui efeito estimulatório tanto sobre as glândulas mamárias quanto sobre as células epiteliais ovarianas, promovendo a proliferação celular e gerando condições favoráveis para o desenvolvimento do câncer (CIBEIRA; GUARAGNA., 2006; MERRITT et al., 2016).

Gordura trans - apesar de estar naturalmente presente em alguns compostos, a sua principal fonte é a hidrogenação parcial de óleos vegetais utilizados na produção de margarina e gordura hidrogenada (MERÇON, 2010). Por ser produzida a nível industrial, essa gordura está presente majoritariamente em alimentos industrializados e ultraprocessados, como sorvetes, biscoitos recheados, margarinas, salgadinhos e pipocas de micro-ondas, e é utilizada pela indústria alimentícia com o objetivo de melhorar a textura e o sabor dos alimentos, tornando-os mais palatáveis (MERÇON, 2010). A ingestão de gorduras trans foi associada à inflamação sistêmica em indivíduos com falha cardíaca crônica, através da incorporação dos ácidos graxos trans à membrana de células endoteliais, estimulando mecanismos inflamatórios, e de modulação de vias inflamatórias ativada pelos efeitos gerados sobre os fosfolipídeos de membrana dos macrófagos (MOZAFFARIAN et al., 2004).

Vinikoor et al. (2009) associam o consumo de ácidos graxos trans ao aumento da incidência do câncer colorretal, pois a presença do ácido graxo trans pode irritar a mucosa do cólon e do reto, resultando em maior proliferação celular, inflamação e estresse oxidativo; os ácidos biliares, compostos resultantes da digestão de ácidos graxos trans no cólon, são fermentados pelas bactérias colonizadoras, produzindo compostos cancerígenos e aumentando a taxa de proliferação celular (VINIKOOR et al., 2009). Além disso, Risérus (2006) demonstra a relação entre o consumo de ácido graxo trans e a redução da sensibilidade à insulina em indivíduos com resistência à insulina e diabetes tipo 2 (RISÉRUS, 2006). Chajès et al. (2008) relacionam o aumento de risco de desenvolvimento de câncer de mama ao consumo de ácidos graxos trans.

Conservas, pickles, defumados, carnes curadas e embutidos – o emprego de métodos específicos de conservação de alimentos, como conservas, pickles e defumados, apresentam grande quantidade de nitritos e nitratos. Foi documentado que os compostos n-nitrosos e o nitrato se transformam em nitrito, um óxido desestabilizado, levando à produção de radicais livres e lesão celular, o que pode promover a carcinogênese (GARÓFOLO et al., 2004). Portanto, os compostos contendo nitrato

podem aumentar a geração de radicais livres, que promovem lesão celular e redução da produção de muco, que é um fator de proteção da mucosa gástrica contra a acidez do ambiente estomacal e, por isso, se relaciona ao câncer de estômago e também ao de esôfago (GARÓFOLO et al., 2004).

Peixes e aves - o consumo da carne de peixes e aves foi associado à redução do risco de desenvolvimento de câncer colorretal (AQUINO DE BRITO, MAYNARD, 2019). Segundo Zandonai et al. (2012), o efeito protetor associado ao consumo de peixes se relaciona aos ácidos graxos ômega 3, presentes em grande quantidade em certas espécies de peixe (atum, sardinha, salmão, cavala) e que apresentam mecanismos capazes de modificar o processo de carcinogênese, como a supressão da produção de eicosanóides derivados de ácido araquidônico, cuja produção excessiva está relacionada ao desenvolvimento neoplásico, estimulando a proliferação celular, a angiogênese, aumento da permeabilidade vascular e inflamação (MARTINS; GRUEZO, 2009). Porém, segundo Daniel et al. (2011), a redução na incidência do câncer a partir do consumo de carne branca, principalmente a carne de ave, se deve, unicamente, à substituição da carne vermelha, que apresenta potencial carcinogênico comprovado caso consumida além do recomendado, e não porque a carne branca possui efeitos protetores contra o câncer (ABID; CROSS; SINHA, 2014).

Os métodos de preparo da carne, seja ela vermelha ou branca, em que ela é exposta a altas temperaturas ou exposta diretamente ao fogo, como o churrasco, são desaconselhados, pois acarretam a formação de aminas heterocíclicas e de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos carcinogênicos que se relacionam ao desenvolvimento de câncer do trato gastrointestinal (GARÓFOLO et al., 2004; SUGIMURA et al., 2004).

O armazenamento deve ser adequado, já que previne o desenvolvimento de fungos produtores de aflatoxina, fator de risco para o câncer hepático (GARÓFOLO et al., 2004).

Como citado anteriormente, os fatores de risco modificáveis são os principais para evitar o desenvolvimento tumoral. Assim, a adoção de um padrão alimentar rico em frutas, hortaliças, vegetais, fibras, grãos inteiros, ácidos graxos ômega 3 e ômega 9 em detrimento de ômega 6 e pobre em gorduras saturadas, açúcares e farinhas refinadas, refrigerantes e gordura trans, comprovadamente irá reduzir o risco de câncer. Além de exercer efeito protetivo sobre o desenvolvimento do câncer, o consumo desses alimentos em quantidades adequadas irá prevenir o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade e, conseqüentemente, de doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares, potencializando a qualidade de vida e a saúde do indivíduo.

Obesidade, câncer e prática de exercício físico

Diversos estudos têm colocado a atividade física como fator importante para a redução da incidência de câncer ou na melhora dos prognósticos dessa doença, principalmente em cânceres relacionados à obesidade (MOORE et al., 2016; WOLIN et al., 2009; INOUE et al., 2008). Segundo a OMS, mais de 30% das mortes relacionadas ao câncer podem ser atribuídas a fatores modificáveis, entre os quais a falta de atividade física e a obesidade têm extrema relevância (OMS, 2010).

Haja vista o aumento crescente da prevalência da obesidade sem distinção de faixa etária a nível mundial, quaisquer medidas que possam ser úteis na prevenção dessa doença crônica ao longo da vida, por si só, têm um grande impacto na saúde em geral (LIGIBEL; BASEN-ENGGUIST; BEA, 2019). Porém, além desse enorme benefício, a prática de atividade física é conhecida por regular hormônios e vias metabólicas, como a diminuição dos níveis de estrogênio no plasma, insulina e IGF-1, que estão aumentados em pessoas obesas e colaboram para a proliferação celular, contribuindo, assim, para a diminuição da carcinogênese (HIDAYAT; ZHOU; SHI, 2020). Apesar da grande associação da atividade física com a melhora dos resultados em pacientes com câncer, ainda há pouca ênfase nessa ferramenta por parte dos médicos, carecendo de incentivos enfáticos na prática sadia de exercícios para melhora do prognóstico e prevenção da doença (MATTHEWS et al., 2019).

Por definição, atividade física é qualquer movimento corporal produzido pela contração do músculo esquelético, resultando em maior gasto de energia acima do gasto de repouso (LATINO-MARTEL et al., 2016). Além disso, a atividade física não pode ser reduzida apenas ao esporte, mas está incluída em todos os movimentos realizados na vida diária (OMS, 2010).

A classificação da atividade física é dada por sua intensidade em equivalente metabólico de tarefa (MET), sendo que, por convenção, um MET equivale ao gasto energético de um indivíduo em repouso, sentado, o que se estima que seja cerca de uma kcal por kg de peso corporal por hora. Assim, a intensidade da atividade física de um indivíduo em MET é correspondente à razão entre sua taxa metabólica de trabalho e sua taxa metabólica de repouso (FRANKLIN; O'CONNOR, 2021). Por meio disso, Norton, Norton e Sadgrove (2009) definem as intensidades de atividade física em: muito leve ou sedentária, de 1 a 1,5 METs; intensidade leve, de 1,6 a menos de 3 METs; intensidade moderada, de 3 a menos de 6 METs; e intensidade vigorosa, de 6 METs ou mais.

Nos estudos epidemiológicos, calcula-se a atividade física combinando a intensidade, a duração e a frequência da prática, sendo que o gasto energético total correspondente é frequentemente expresso em MET.h/semana. (LUGO et al., 2019). De acordo com isso, os sujeitos são divididos em três níveis de atividade

física: baixo, moderado ou alto (LATINO-MARTEL et al., 2016). A Atividade física moderada (PA) induz gene de expressão de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, protegendo o DNA de danos oxidativos, que são fatores muito importantes na gênese das mutações cancerígenas (NA; OLIYNYK, 2011). Além disso, essa mesma intensidade de atividade física – PA – mostrou agregar benefícios psicológicos em pacientes acometidas pelo câncer de mama, melhorando a qualidade de vida das mulheres que sofrem angústia, ansiedade e depressão diante do diagnóstico deste câncer (LUGO et al., 2019).

A prática regular de atividade física diminui o risco de câncer por melhorar a sensibilidade à insulina, o que estimula a imunidade e diminui os níveis de adipocina e marcadores inflamatórios (LATINO-MARTEL et al., 2016). Além disso, a atividade física pode agir em alguns cânceres específicos, como no câncer de cólon, diminuindo sua incidência devido à aceleração do trânsito intestinal e redução do tempo de exposição da membrana digestiva à carcinógenos de origem alimentar, e no câncer de pulmão, reduzindo as concentrações e interações de carcinógenos com o tecido pulmonar devido à melhora da função pulmonar (LATINO-MARTEL et al., 2016).

Estudos observacionais descrevem que a obesidade é um fator de risco para o câncer de mama e está associada ao aumento do risco de recorrência e da mortalidade por esse câncer em mulheres na pré e pós menopausa (LIGIBEL; BASEN-ENGGUIST; BEA, 2019; INOUE et al., 2008). Esses estudos ainda destacam a inatividade física como um fator de risco para a incidência e mortalidade por câncer de mama, independentemente de sua contribuição para a obesidade. Outro estudo relatou que entre as mulheres foi possível observar que aquelas que realizaram altos níveis de atividade física tiveram 40% menos probabilidade de serem diagnosticadas com câncer colorretal e 53% menos probabilidade de serem diagnosticadas com câncer uterino em comparação com mulheres que não praticavam nenhuma atividade física (NUNEZ et al., 2017), destacando que a diminuição do risco de câncer devido à atividade física foi melhor observada no sexo feminino (INOUE et al., 2008). Quanto às mulheres que tiveram prática moderada ou baixa de atividade física, houve 34% e 28% menos probabilidade, respectivamente, de serem diagnosticadas com câncer de mama pós-menopausa em relação àquelas que não praticaram nenhuma atividade física (INOUE et al., 2008).

Embora ainda sejam limitados, os dados de um outro estudo sugeriram que o aumento da atividade física em 3 MET horas por semana foi associado a um risco 2% menor de câncer endometrial (LIGIBEL; BASEN-ENGGUIST; BEA, 2019).

Em relação ao sexo masculino, os estudos mostraram uma redução de até 25% no risco de

câncer de pulmão com níveis mais elevados de atividade física (LIGIBEL; BASEN-ENGGUIST; BEA, 2019). A prática de exercícios físicos, mesmo que de maneira infrequente, resultou na diminuição do risco para câncer de cólon masculino (INOUE et al., 2008). Além disso, esses estudos ainda constataram a melhora dos sintomas, da qualidade de vida e da capacidade de exercício com a atividade física em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, contribuindo assim para o melhor bem-estar emocional e diminuição nos níveis de ansiedade e depressão (LUGO et al., 2019). Quanto ao câncer de próstata, observaram que homens com mais de 65 anos de idade que realizaram ≥ 29 METs horas por semana tiveram um risco menor de desenvolver essa patologia de modo avançado e fatal (LUGO et al., 2019).

A atividade física não só pode contribuir para uma boa qualidade de vida durante toda a existência do indivíduo, desde a primeira infância até a senilidade, como pode reduzir os riscos de desenvolver câncer de mama, de cólon e de endométrio (HIDAYAT; ZHOU; SHI, 2020; MOORE et al., 2016; WOLIN et al., 2009), cânceres que tem fortes laços com a obesidade. Além disso, os benefícios gerados pela prática regular de atividade física, sejam diretos ou indiretos, podem ser de extrema importância não só na prevenção, mas no tratamento para melhor prognóstico de pacientes diagnosticados com cânceres em geral (LUGO et al., 2019).

Obesidade, câncer e classes de medicamentos/substância com potencial ação antitumoral

A quimioterapia antineoplásica é realizada por meio do uso de drogas antineoplásicas que buscam causar um evento citotóxico e antiproliferativo nas células cancerosas, afetando um passo metabólico essencial à multiplicação celular ou levando à destruição do DNA da célula, o que desencadeia a apoptose celular. Esses medicamentos são administrados e possuem ação sistêmica, atingindo tanto células cancerígenas quanto células saudáveis. Assim, os antineoplásicos possuem dois principais objetivos: promover a morte da célula neoplásica ou bloquear/impedir a sua divisão celular/proliferação (GOLAN, 2014).

Os antineoplásicos apresentam diferentes mecanismos de ação: podem atuar sobre o DNA da célula impedindo a sua duplicação, pode atuar inibindo a síntese de proteínas, interferir na metabolização das células, bloquear a ação de um fator de crescimento, induzir a apoptose, inibir a angiogênese, dentre outros mecanismos (GOLAN, 2014).

Os antineoplásicos podem ser classificados em três grandes grupos:

1) *Quimioterápicos clássicos*, que são os antineoplásicos desenvolvidos a mais tempo, e abrangem as classes dos agentes alquilantes, compostos de platina, antimetabólitos, antibióticos

citotóxicos, alcaloides da vinca e taxanos (GOLAN, 2014).

2) *Hormonioterapia*. Fármacos que atuam inibindo a síntese ou a ação de hormônios que são alvos de tumores específicos, como o câncer de mama, ou mesmo regulando a transcrição gênica e assim contribuindo para a redução da proliferação celular. Exemplos de fármacos: glicocorticóides, antiestrógenos, moduladores seletivos dos receptores de estrógeno, inibidores da aromatase, inibidores androgênicos, dentre outros.

3) *Antineoplásicos que são alvos moleculares específicos*. Esses fármacos atuam em uma região específica da célula e podem atuar seletivamente em tipos de câncer específicos. Como exemplos, têm-se os anticorpos monoclonais e os inibidores tirosina-quinase. Dentre os inibidores tirosina-quinase tem o imatinibe que atua especificamente inibindo a atividade da proteína BCR-Abl, sendo indicado para o tratamento da leucemia mieloide crônica (GOLAN, 2014).

Assim, pode-se observar que com a constante evolução da ciência e o melhor conhecimento de aspectos moleculares do corpo novos fármacos antineoplásicos foram descobertos e desenvolvidos, contribuindo para o tratamento e até mesmo a cura do paciente. Ainda, permitiu que, ao longo dos anos, o tratamento medicamentoso de neoplasias evoluísse, gerando resultados mais satisfatórios no combate ao câncer (ZUGAZAGOITIA, 2016). Atualmente, alguns medicamentos e substâncias têm sido estudados para tratar o câncer por meio do tratamento sinérgico de condições metabólicas relacionadas ao desenvolvimento neoplásico, bem como por meio do uso de fármacos com alvo molecular específico (GOLAN, 2014). Fármacos como os anticorpos monoclonais e policlonais, inibidores tirosina quinase, inibidores da angiogênese, inibidores dos receptores de estrógeno, inibidores da aromatase, dentre outros, contribuem significativamente para o tratamento de diversos tipos de câncer, aumentando a expectativa de vida dos pacientes, bem como melhorando a sua qualidade de vida (ZUGAZAGOITIA, 2016).

Várias substâncias naturais e/ou sintéticas vêm sendo estudadas e apontadas como potenciais fármacos antineoplásicos, seja usado como monoterapia ou como fármacos adjuvantes, atuando juntamente com outros fármacos antineoplásicos clássicos (SILVA et al., 2018; GESCHER, 2008). Dentre essas substâncias têm-se a metformina (fármaco antidiabético oral), o resveratrol e as beta-glucanas (Quadro 1).

Alguns medicamentos antidiabéticos orais utilizados para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, como a metformina, podem ter ação antitumoral. A metformina pertence à classe das biguanidas e seu efeito antidiabético se dá pela união de diversos efeitos e mecanismos de ação que ela gera no organismo, dentre eles tem-se a diminuição da absorção de glicose no sistema gastrointestinal, aumento da sensibilidade insulínica

nos tecidos hepático, muscular e adiposo e, principalmente, diminuição da síntese de glicose hepática por meio da inibição da gliconeogênese (POLLAK, 2007). Nesse último, exerce seu efeito ao ativar a enzima AMPK (proteína quinase ativada pelo AMP, do inglês, *AMP activated protein kinase*). Nos hepatócitos, a ativação dessa enzima resulta em redução da síntese de glicose, o que diminui a glicemia sanguínea e provoca a consequente diminuição das concentrações de insulina circulante (POLLAK, 2007).

Além disso, em células epiteliais, a ativação da AMPK ativa vias inibitórias de crescimento, que podem reduzir o risco de desenvolvimento neoplásico em órgãos que possuem essas células, como mama, próstata, cólon e pele, por exemplo (ZAKIKHAN et al., 2006). Nesse sentido, observamos que a metformina possui ações diretas e indiretas na diminuição de risco de carcinogênese: tanto ao ativar a via da AMPK e suas consequentes vias inibitórias de crescimento, quanto ao reduzir as concentrações de insulina circulante, hormônio que – em excesso – possui ações proliferativas (POLLAK, 2007). Vários estudos tanto *in vivo* como *in vitro* demonstram os seus efeitos antiproliferativos em células tumorais, como em células do câncer de mama (FONSECA et al., 2011; QUEIROZ et al., 2014; QUEIROZ et al., 2015; SAINI; YANG, 2017).

Além das biguanidas, como a metformina, outro grupo de substâncias, as β -glucanas, têm sido testados em vista de seus efeitos antitumorais. As β -glucanas são polissacarídeos, polímeros de glicose unidos por ligações do tipo beta 1-3, beta 1-4 e beta 1-6, e são facilmente encontrada em diversos cereais, como a aveia, a cevada, o milho e o sorgo, podem estar presentes na parede celular de certos fungos e bactérias e também podem ser produzidos por microrganismos, como os fungos e serem secretados no meio de cultivo na forma de exopolissacarídeos (DEKKER et al., 2019). Um dos representantes dessa classe, a botriosferana, uma β -(1-3)(1-6)-D-glucana demonstrou contribuir significativamente para a redução do tecido adiposo de ratos obesos, reduzir a obesidade e melhorar a sensibilidade à insulina, a esteatose hepática e a dislipidemia em ratos *Wistar* (SILVA et al., 2018). A união de tais efeitos explica, em parte, a atividade anticarcinogênica desse medicamento.

Comiran et al. (2021) constatou que o tratamento utilizando botriosferana na dose de 12 mg/kg/dia, por 15 dias, tanto em ratos obesos quanto em não obesos que apresentavam o tumor de Walker-256, foi capaz de atenuar o desenvolvimento tumoral e a síndrome da caquexia do câncer nos dois grupos (obesos e não obesos). O mecanismo relacionado aos efeitos metabólicos e imunológicos da botriosferana consistem na correção da resistência à insulina e hiperglicemia, modulação das concentrações plasmáticas de colesterol e aumento da contagem de leucócitos e linfócitos em ratos obesos (COMIRAN et al., 2020).

Ainda, estudos recentes demonstraram que a botriosferana, na dose de 30 mg/kg/dia, por 15 dias, apresenta um importante efeito antitumoral e anti-caquético em animais obesos e não obesos com tumor de Walker-256, e que isso está associado à melhora dos parâmetros metabólicos e hematológicos, reduzindo o acúmulo de tecido adiposo, aumentando a sensibilidade à insulina, corrigindo o perfil glicídico e lipídico e a anemia macrocítica (GERALDELLI et al., 2020a e b). Além

disso, a botriosferana foi eficaz em promover aumento da apoptose das células neoplásicas (GERALDELLI et al., 2020a) e aumento da atividade do FOXO3a (*Forkhead transcription factor 3a*), fator de transcrição supressor tumoral que contribui para a parada do ciclo celular e para o aumento da apoptose das células tumorais (GERALDELLI et al., 2020b), consequentemente contribuindo para o menor desenvolvimento tumoral.

Quadro 1. Fármacos antineoplásicos clássicos, com alvo molecular específico e potenciais fármacos. (Fonte: Evelyn Angrevski Rodrigues).

	Substância	Mecanismo de ação antitumoral
Quimioterapia antineoplásica clássica	Agentes alquilantes, antibióticos antitumorais e complexos de platina Fármacos antimetabólitos (inibidores da via do folato, análogos das pirimidinas e das purinas, inibidores da topoisomerase. Alcaloides de vinca e taxanos	Causam lesão no DNA da célula tumoral, promovendo a apoptose celular. Impedem a síntese e a integridade do DNA tumoral. Inibem a função adequada dos microtúbulos de células tumorais, impedindo sua proliferação.
Hormonioterapia	Glicocorticóides Moduladores seletivos dos receptores de estrógeno; Antiestrógenos; Inibidores da aromatase. Antiandrogenios	Exercem efeitos inibitórios sobre a proliferação dos leucócitos e ativam um programa de expressão gênica que leva à apoptose. Inibem a ação ou a síntese de estrógeno. Se ligam ao receptor de estrógeno (RE) e exercem seus efeitos estrogênicos ou antiestrogênicos. Inibem a síntese ou a ação dos hormônios androgênicos.
Alvos Moleculares Específicos	Inibidores tirosina quinase Anticorpos monoclonal e policlonal	Inibem proteínas que apresentam atividade tirosina quinase e dessa forma inibe os sinais de proliferação celular. Se ligam em substâncias específicas ou em receptores celulares inibindo a ação dessas moléculas e consequentemente inibindo a proliferação celular. Podem promover a dessensibilização da expressão do receptor; Indução de citotoxicidade; Apoptose celular e diminuição da angiogênese.
Potenciais novos fármacos	Metformina Botriosferana Resveratrol	Ativa a via AMPK e suas consequentes vias inibitórias de crescimento celular; reduz as concentrações de insulina circulantes, hormônio que – em excesso – possui ações proliferativas Melhora condições metabólicas associadas ao desenvolvimento neoplásico; aumenta a atividade de certos genes supressores tumorais, como o FOXO3a Reduz o estresse oxidativo ao atuar como quelante de EROs; modula a expressão de certos genes supressores tumorais

Dessa forma, como demonstrado por Comiran et al. (2020) e Geraldelli et al. (2020a e b), é possível verificar que o efeito antitumoral da botriosferana acontece de maneira concentração-dependente, já que, na dose de 12 mg/kg/dia, a botriosferana foi capaz de atenuar o desenvolvimento tumoral diminuindo o tamanho do tumor em 30%. Na dose de 30 mg/kg/dia, porém, a botriosferana foi capaz de reduzir significativamente o desenvolvimento tumoral e a caquexia neoplásica, diminuindo o tamanho do tumor em ~70%.

Além de diminuir o desenvolvimento de tumores por melhorar o perfil metabólico e a resposta imune de quem a utiliza, a botriosferana também aumenta a atividade de certos genes supressores tumorais, como o FOXO3a (SILVA et al., 2018; GERALDELLI et al., 2020). Ao fazer isso, o medicamento estimula a produção de proteínas por esses genes, que irão inibir processos de proliferação celular e impedir o avanço e/ou o desenvolvimento de neoplasias.

Outra substância com potencial antineoplásico é o resveratrol, uma fitoalexina polifenólica encontrada em diversas plantas, principalmente na semente e na casca de uvas, além de produtos derivados, como o vinho. O resveratrol é um forte agente antioxidante, pois atua como quelante de espécies reativas de oxigênio (GESCHER, 2008). Tendo em vista a relação entre estresse oxidativo e o desenvolvimento neoplásico, por conta de as espécies reativas de oxigênio (EROS) causarem mal funcionamento do sistema de reparo do DNA, sabe-se que substâncias antioxidantes podem atuar como potenciais agentes anti-carcinogênicos. Além disso, o resveratrol também provoca outros mecanismos que impedem o desenvolvimento neoplásico, como modulação da expressão de genes supressores tumorais (RAUF et al., 2018).

Um dos maiores desafios, contudo, para o uso do resveratrol como medicamento para tratar o câncer é que esses efeitos só são obtidos *in vitro* ou em animais a partir de altas concentrações da substância. Apesar disso, tem-se estudado o efeito do resveratrol como sinérgico de medicamentos antineoplásicos ou como suplemento alimentar para prevenir o desenvolvimento de cânceres (VERVANDIER-FASSEUR; LATRUFFE, 2019).

Obesidade e Câncer de Mama

A epidemia global de obesidade continua seu avanço implacável, afetando, até 2019, mais de 2 bilhões de pessoas (CABALLERO, 2019). A síndrome metabólica aumentou com o aumento da obesidade (PICON-RUIZ et al., 2017) e está significativamente associada a um maior risco de câncer de mama na pós-menopausa (PICON-RUIZ et al., 2017).

The Million Women Study acompanhou 1,2 milhão de mulheres do Reino Unido com idades entre 50 e 64 anos por uma média de 5,4 anos, incluindo 45.037 com câncer de mama, e identificou quase 30% a mais de risco de desenvolver câncer

de mama na pós-menopausa quando as mulheres eram obesas (REEVES et al., 2007). Da mesma forma, uma meta-análise de 34 estudos compreendendo mais de 2,5 milhões de mulheres, incluindo 23.909 cânceres de mama na pós-menopausa, indicou que o risco de câncer de mama nesta condição foi positivamente associado a cada aumento de 5 kg/m² no IMC (PICON-RUIZ et al., 2017).

A associação de obesidade com maior risco de câncer de mama pós-menopausa é maior e pode ser limitada a mulheres que não usaram a terapia hormonal na menopausa (PICON-RUIZ et al., 2017).

Os hormônios estrogênicos são os principais responsáveis pelo câncer de mama com receptores de estrogênio positivo (RE+) associado à obesidade (BHARDWAJ; KRISTY, 2021). Embora desempenhem um papel importante no desenvolvimento normal da glândula mamária e nos processos metabólicos, a sinalização excessiva ou desregulada do estrogênio conduz ao câncer de mama RE+ por meio de ações genômicas e não genômicas (BHARDWAJ; KRISTY, 2021).

Suspeita-se que a produção local de estrogênios no tecido adiposo da mama seja um dos principais componentes do desenvolvimento e crescimento deste câncer e um dos mediadores da resistência à terapia endócrina (BHARDWAJ., 2019). 17β-estradiol (E2), o estrogênio mais potente produzido endogenamente, liga-se ao seu receptor, ER α, e causa reações intracelulares que conduzem a processos de transcrição que promovem o crescimento do câncer, incluindo proliferação celular e diminuição da apoptose (BHARDWAJ et al., 2019).

A expansão do tecido adiposo durante o ganho de peso e na obesidade promove um microambiente mamário hipóxico, pois as células em crescimento têm demandas mais altas de oxigênio e a vascularização não consegue acompanhar o ritmo da expansão adiposa (PICON-RUIZ et al., 2017). Como citado anteriormente, o fornecimento inadequado de oxigênio leva à morte das células adiposas, que sinaliza aos macrófagos para fagocitar os adipócitos necróticos, formando focos inflamatórios característicos denominados "*crown-like structures*" (CLS) no tecido adiposo branco (WANG et al., 2019). Há uma probabilidade de 3,2 e 6,9 vezes maior de CLS ocorrer no tecido mamário de mulheres com sobrepeso e obesidade, respectivamente, em comparação com pacientes com peso adequado (VAYSSE et al., 2017). Os macrófagos presentes nos CLS produzem mediadores inflamatórios, incluindo TNF-α, IL-1β, IL-6 e PGE2, o que contribui para a caracterização da obesidade como um estado de inflamação crônica de baixo grau (SUN et al., 2012;) e a criação de um microambiente favorável ao câncer de mama (BHARDWAJ; KRISTY, 2021).

Como citado anteriormente, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória também podem contribuir para o aumento do câncer de

mama, por estimular a proliferação celular e inibir a apoptose (VAYSSE et al., 2017).

Obesidade e Câncer de Endométrio

O câncer endometrial (CE) é o sexto câncer mais frequentemente diagnosticado e a 14ª causa principal de mortalidade por câncer em mulheres em todo o mundo, com mais de 380.000 novos casos e 89.000 mortes em 2018 (BRAY et al., 2018)

RAGLAN et al. (2018), enfatizam que a obesidade é um importante fator de risco para câncer de endométrio e destacam a importância de programas de controle de peso para mitigar o aumento adicional na incidência dessa neoplasia (RAGLAN et al., 2018).

O *World Cancer Research Fund* considerou que há evidências convincentes para a associação entre gordura corporal e aumento do risco de câncer endometrial (RAGLAN et al., 2018). A obesidade está entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de endométrio, e há uma forte hipótese de que o aumento da prevalência global de obesidade, está contribuindo para o aumento geral na incidência deste câncer (RAGLAN et al., 2018).

Onstad, Schmandt e Lu (2016), usando o índice de massa corporal (IMC) como uma medida de obesidade, descobriram que a obesidade (definida como $IMC > 30$ e $< 35 \text{ kg/m}^2$) foi associada a um aumento de 2,6 vezes no risco de câncer endometrial, enquanto obesidade grave ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) foi associada a um aumento de 4,7 vezes em comparação com mulheres com peso adequado (IMC entre 18,5 e $24,9 \text{ kg/m}^2$). O aumento da adiposidade central também aumentou o risco de câncer endometrial em 1,5 a 2 vezes. Entre as populações de pacientes com câncer de endométrio e saudáveis, a obesidade foi associada a um aumento de aproximadamente duas vezes na mortalidade específica por câncer de endométrio (ONSTAD; SCHMANDT; LU, 2016).

A teoria do “*unopposed estrogen*” sugere que o risco de câncer endometrial é aumentado em mulheres com altos níveis plasmáticos de estrogênio biodisponível ou baixos níveis plasmáticos de progesterona (ONSTAD; SCHMANDT; LU, 2016). Esses níveis alterados de hormônio esteroide sexual foram associados a carcinomas endometriais tipo I (ONSTAD; SCHMANDT; LU, 2016).

A obesidade está associada a níveis crônicos de insulina e atividade de IGF-1 aumentada, mecanismos que promovem diretamente a proliferação celular e inibem a apoptose das células endometriais de mulheres na pré e pós-menopausa (SHAW et al., 2016). Mais especificamente, a insulina promove o crescimento e progressão do tumor ligando-se aos receptores de IGF-1 e de insulina presentes no endométrio (SHAW et al., 2016).

O papel da hiperinsulinemia no aumento da produção de hormônios sexuais e sua relação com o desenvolvimento de câncer fica demonstrado na

síndrome do ovário policístico (DUNAIF, 1997), em que há forte resistência à insulina e elevação da produção de hormônios androgênicos, tanto pelas células do ovário quanto pela glândula adrenal (DUNAIF, 1997), sendo que ambos fatores estão possivelmente relacionados ao aumento do câncer endometrial (KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002).

A inflamação crônica de baixo grau pode aumentar o risco de câncer endometrial promovendo a proliferação celular e a produção de radicais livres que causam danos ao DNA (COUSSENS; WERB, 2002). Analogamente, marcadores inflamatórios também podem influenciar indiretamente o risco de câncer endometrial, promovendo resistência à insulina, hiperglicemia ou atividade de aromatização no tecido adiposo e no endométrio (SHAW et al., 2016).

Obesidade e Câncer Colorretal

Há várias décadas, o câncer colorretal raramente era diagnosticado. Atualmente, é o quarto câncer mais mortal, com quase 900.000 mortes por ano (DEKKER et al., 2019).

Alguns fatos podem explicar esse aumento importante, como o envelhecimento da população, os maus hábitos alimentares de países de alta renda, obesidade, falta de exercícios físicos e tabagismo (DEKKER et al., 2019)

Segundo BARDOU et al. (2013), em meta-análise de 2013, a incidência de câncer de cólon, reto e colorretal em homens é ainda maior na presença da obesidade.

O aumento da circunferência abdominal e aumento da relação cintura-quadril também foram associados com elevação significativa dos casos de câncer de cólon e CCR (DAI et al., 2007).

Dados epidemiológicos sugerem que a obesidade está associada com 30-70% de aumento de risco para câncer de cólon em homens, sendo essa estatística menos consistente em mulheres (BARDOU, BARKUN, MARTEL, 2013). No CCR, dados similares são encontrados, mas o risco parece ser menor. Nesse intuito, a gordura visceral, ou obesidade abdominal, parece levantar maiores preocupações que a gordura subcutânea, e qualquer aumento no índice de massa corporal confere risco adicional (CHEN et al., 2011; BARDOU et al., 2013).

De acordo com Moghaddam (2007), para cada aumento de 2 kg/m^2 no IMC, o risco de desenvolver câncer colorretal aumentou 7%. Da mesma forma, um aumento de 2 cm na circunferência da cintura, uma medida de obesidade central, foi associado a um risco 4% maior de câncer colorretal.

A própria gordura, também pode influenciar o risco de CCR (CHUNG et al., 2006). Adipócitos e pré-adipócitos podem promover a proliferação de células do CCR (BARDOU, BARKUN, MARTEL, 2013). A superexpressão da ácido graxo sintase está associada à instabilidade dos microssatélites e

ao fenótipo do câncer colorretal (BARDOU, BARKUN, MARTEL, 2013).

A leptina também pode estar diretamente envolvida na tumorigênese do cólon ou pode servir como um marcador de um ambiente desfavorável induzido pela obesidade, tendo papel mitogênico, antiapoptótico, pró-angiogênico e pró-inflamatório em vários sistemas celulares (DONG et al., 2017). A relação entre as concentrações circulantes de leptina e o risco de CCR foi demonstrada por Stattin et al. (2003) e Dong et al., (2017).

Altas concentrações circulantes de IGF-1 e insulina estão associadas ao aumento do risco de câncer de próstata, colorretal e de mama e sofrem alterações com a obesidade (DONG et al., 2017).

Obesidade e Câncer Renal

Apesar da melhora no diagnóstico e tratamento do carcinoma de células renais observada durante as últimas 2 décadas, o carcinoma de células renais continua sendo uma das neoplasias urológicas mais letais (CAPITANIO, 2018).

A incidência de carcinoma de células renais varia em todo o mundo. Dentre os vários fatores de risco para o carcinoma de células renais identificados, tabagismo, obesidade e hipertensão são os mais fortemente associados ao seu desenvolvimento (CAPITANIO, 2018).

Mais de 80% dos cânceres renais são carcinomas originados do parênquima renal (ILDAPHONSE et al., 2009). Dois fatores primordiais devem ser levados em consideração no aumento da incidência de câncer de parênquima renal: o aumento da prevalência dos fatores de risco associados à patologia (tabagismo, obesidade e hipertensão) (LIPWORTH; TARONE; MCLAUGHLIN, 2006) e a melhoria no diagnóstico (ILDAPHONSE et al., 2009).

A obesidade aumentou sua prevalência em grandes proporções em várias populações nas últimas décadas (WHO, 2020) e essa prevalência crescente pode, portanto, explicar parte do aumento da incidência de câncer renal. Ainda, é relatado que há um aumento de 7% no risco de câncer renal por unidade de aumento no IMC (correspondendo a 3 kg de aumento de peso corporal para um sujeito de altura média) em homens (ILDAPHONSE et al., 2009).

De acordo com Ildaphonse; George; Mathew (2009) os resultados encontrados no estudo indicaram um risco moderado para associação de aumento de risco de câncer renal com aumento do IMC.

O aumento do IMC é acompanhado por níveis elevados de insulina circulante, e aumento na biodisponibilidade do IGF-I (FRYSYK et al., 1995). A insulina e o IGF-I podem contribuir para o crescimento e proliferação do câncer de células renais (KELLERER et al., 1995). Estudos epidemiológicos indicaram que pacientes com diabetes que foram associados a níveis mais elevados de insulina no plasma, têm um risco

aumentado de câncer renal (JOH; WILLETT; CHO, 2011).

A obesidade também afeta o meio hormonal, aumentando os níveis de estrogênio endógeno livre, que por sua vez pode influenciar a proliferação e o crescimento das células renais por meio de efeitos mediados por receptores endócrinos diretos, pela regulação das concentrações de receptores ou por fatores de crescimento parácrinos (ILDAPHONSE et al., 2009).

Por fim, indivíduos obesos têm maior taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal, o que pode aumentar o risco de danos renais (RIBSTEIN; DUCAILLAR; MIMRAN, 1995) e, portanto, tornar o rim mais suscetível aos carcinógenos.

Considerações finais

Inúmeros estudos demonstram que a obesidade contribui para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, como o câncer de mama, câncer endometrial, câncer colorretal, câncer renal, dentre outros. Mudanças nos hábitos de vida da população, com menor prática de atividade física e maior consumo de alimentos ricos em carboidratos, gorduras e sal, contribuem significativamente para o aumento da incidência e mesmo prevalência do sobrepeso e da obesidade no mundo todo, bem como do aumento da prevalência e mortalidade por câncer. A prática regular de atividade física e o consumo de alimentos ricos em proteínas, vitaminas, minerais, fibras e outros compostos bioativos, como as beta-glucanas, os flavonoides, o licopeno e o omega-3 contribuem para reduzir a incidência dessas patologias e auxiliar no tratamento. Assim, observa-se que os bons hábitos alimentares, a prática regular de atividade física, a realização de exames preventivos e o tratamento contribuem significativamente para o controle e bom prognóstico de pacientes oncológicos.

Agradecimentos

Os autores são gratos ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelas bolsas de iniciação científica (PIBIC) concedidas à Karen Nayara de Souza Braz e ao Gabriel Sousa Almeida Assunção) e são gratos à FAPEMAT (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso) pelas bolsas de iniciação científica concedidas ao Lucas Delfino Lampugnani e à Evelyn Angrevski Rodrigues.

Referências

- ABID, Z.; CROSS, A. J.; SINHA, R. Meat, dairy, and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* vol. 100, n. 1, p. 386S–393S, 2014. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071597>.
- ALLOTT, E. H.; ARAB, L.; SU, L. J.; FARNAN, L.; FONTHAM, E. T.; MOHLER, J. L.; BENSON, J. T.; STECK, S. E. Saturated fat intake and prostate cancer aggressiveness: results from the population-based North Carolina-Louisiana. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* vol. 20, n. 1, p. 48-54, 2016. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.39>.
- AQUINO DE BRITO, D.; MAYNARD, D. C. Avaliação da relação entre nutrição e câncer: Uma visão do impacto no estado nutricional e qualidade de vida de pacientes

- oncológicos. *Nutr. clín. diet. hosp.* vol. 39, n. 1, p. 169-175, 2019. <https://doi.org/10.12873/391aquino>.
- ABESO. Obesidade e câncer - As doenças do século. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. vol. 1, n. 54, p. 7-10, 2011. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/54.pdf>>.
- BARACAT, F. F.; FERNANDES JÚNIOR, H. J.; SILVA, M. J. *Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar*. 1 ed. São Paulo: Editora Roca, vol. 1, p. 548-548, 2000.
- BARDOU, M.; BARKUN, A. N.; MARTEL, M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*, [S.L.], vol. 62, n. 6, p. 933-947, 2013. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>.
- BATISTA FILHO, M.; ASSIS, A. M.; KAC, G. Transição nutricional: conceito e características. In: *Epidemiologia nutricional*. KAC, G.; SICHIERI, R.; and GIGANTE, DP. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/Atheneu, p. 445-460, 2007. Disponível em: <<https://static.scielo.org/scielobooks/rrw5w/pdf/kac-9788575413203.pdf>>.
- BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cadernos de Saúde Pública*. vol. 19, suppl. 1, p. 181-191, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000700019>.
- BECKER, M.; LEVINGS, M. K.; DANIEL, C. Adipose-tissue regulatory T cells: Critical players in adipose-immune crosstalk. *European journal of immunology*. vol. 47, n. 11, p. 1867-1874, 2017. <https://doi.org/10.1002/eji.201646739>.
- BENARROZ, M.O.; FAILLACE, G. B.; BARBOSA, I. A. Bioética e nutrição em cuidados paliativos oncológicos em adultos. *Cadernos de Saúde Pública*. vol. 25, n. 9, p. 1875-1882, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000900002>.
- BENISI-KOHANSAL, S.; SANEI, P.; SALEHI-MARZIJARANI, M.; LARIJANI, B.; ESMAILZADEH, A. Whole-Grain Intake and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr*. vol. 7, n. 6, p.1052-1065, 2016. <https://doi.org/10.3945/an.115.011635>.
- BHARDWAJ, P.; AU, C. C.; BENITO-MARTIN, A.; LADUMOR, H.; OSHCHEPKOVA, S.; MOGES, R.; BROWN, K. A. Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *The Journal of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, [S.L.]. vol. 189, p. 161-170, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.002>.
- BHARDWAJ, P.; BROWN, K. A. Obese Adipose Tissue as a Driver of Breast Cancer Growth and Development: Update and Emerging Evidence. *Frontiers in Oncology*. vol. 11, n. 638918, 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.638918>
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. vol. 15, n. 5, p. 288–298, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia*. Brasília, DF, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf.
- BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo Patologia*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [s. l.]. vol. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- CAAN, L. H.; KIBBE, B. J.; BLACK, D.; WIEDT, J. D.; MCMAHON, T. L.; SLOAN, C.; DOYLE, K. C. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin*. vol. 70, n. 4, p. 245-271, 2020. <https://doi.org/10.3322/caac.21591>
- CABALLERO, B. Humans against Obesity: who will win?. *Advances In Nutrition*, [S.L.], vol. 10, n. 1, p. 4-9, 2019. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
- CALLE, E.; KAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews*. vol. 4, n. 8, p. 579-91, 2004. <https://doi.org/10.1038/nrc1408>.
- CANI, P. D.; JOLY, E.; HORSMANS, Y.; DELZENNE, N. M. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. vol. 60, n. 5, p. 567-72, 2006. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602350>.
- CAPITANIO, U.; BENSALAH, K.; BEX, A.; BOORJIAN, S. A.; BRAY, F.; COLEMAN, J.; GORE, J. L.; SUN, M.; WOOD, C.; RUSSO, P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, [S.L.], vol. 75, n. 1, p. 74-84, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>.
- CARMO, M. C. N. S.; CORREIA, M. I. T. D. A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer. *Rev. bras. Cancerol*. vol. 55, n. 3, p. 279-287, 2009.
- CARRILLO, C.; CAVIA, M. DEL M.; ALONSO-TORRE, S. R. Antitumor effect of oleic acid; mechanisms of action: A review. *Nutr. Hosp*. vol. 27, n. 6, p. 1860-1865, 2012. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6010>.
- CARVALHO, E. A. A.; SIMÃO, M. T. J.; FONSECA, M. C.; ANDRADE, R. G.; FERREIRA, M. S. G.; SILVA, A. F.; SOUZA, I. P. R.; FERNANDES, B. S. Obesidade: Aspectos Epidemiológicos e Prevenção. *Revista Médica de Minas Gerais*. vol. 23, n. 1, p. 74-82, 2013. <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20130012>.
- CHAJÈS, V.; THIÉBAUT, A. C.; ROTIVAL, M.; GAUTHIER, E.; MAILLARD, V.; BOUTRON-ROUALT, M. C.; JOULIN, V.; LENOIR, G. M.; CLAVEL-CHAPELON, F. Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *Am J Epidemiol*. vol. 167, n. 11, p. 1312-20, 2008. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn069>
- CHEN, J.; KATSIFIS, A.; HU, C.; HUANG, X. Insulin Decreases Therapeutic Efficacy in Colon Cancer Cell Line HT29 Via the Activation of the PI3K/Akt Pathway. *Current Drug Discovery Technologies*, [S.L.]. vol. 8, n. 2, p. 119-125, 2011. <https://doi.org/10.2174/157016311795563820>.
- CHUNG, Y. W.; HAN, D. S.; PARK, Y. K.; SON, B. K.; PAIK, C. H.; LEE, H. L.; JEON, Y. C.; SOHN, J. H.

- Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: a case-control study in Korea. *Digestive And Liver Disease*, [S.L.]. vol. 38, n. 9, p. 668-672, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.05.014>.
- CIBEIRA, G.H.; GUARAGNA, R.M. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. *Revista de Nutrição*. vol. 19, n. 1, p. 65-75, 2006. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000100007>.
- CIECIERSKA, A.; DRYWIEŃ, M. E.; HAMULKA, J.; SADKOWSKI, T. Nutraceutical functions of beta-glucans in human nutrition. *Rocz Panstw Zakl Hig*. vol. 70, n. 4, p. 315-324, 2019. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2019.0082>.
- COMIRAN, P. K.; RIBEIRO, M. C.; SILVA, J. H. G.; MARTINS, K. O.; SANTOS, I. A.; CHIARADIA, A. E. F.; SILVA, A.Z.; DEKKER, R. F. H.; BARBOSA-DEKKER, A. M.; ALEGRANCI, P.; QUEIROZ, E. A. I. F. Botryosphaeran Attenuates Tumor Development and the Cancer Cachexia Syndrome in Walker-256 Tumor-Bearing Obese Rats and Improves the Metabolic and Hematological Profiles of These Rats. *Nutr. Cancer*. vol. 73, n. 7, p. 1175-1192, 2020. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1789681>.
- CORREA, M. G. et al. Antiproliferative effect of guava fruit extracts in MDA-MB-435 and MCF-7 human breast cancer cell lines. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. vol. 92, n. 2, 2020. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020191500>.
- COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflamação e câncer. *Nature*. vol. 420, n. 6917, p. 860-867, 2002. <https://doi.org/10.1038/nature01322>.
- DAI, Z. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World Journal Of Gastroenterology*, [S.L.]. vol. 13, n. 31, p. 4199, 2007. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i31.4199>.
- DEKKER, E.; TANIS, P. J.; A VLEUGELS, J. L.; KASI, P. M.; WALLACE, M. B. Colorectal cancer. *The Lancet*, [S.L.]. vol. 394, n. 10207, p. 1467-1480, 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0).
- DEKKER, R. F. H.; QUEIROZ, E. A. I. F.; CUNHA, M. A. A.; BARBOSA-DEKKER, A. M. Botryosphaeran – A Fungal Exopolysaccharide of the (1→3)(1→6)-β-D-Glucan Kind: Structure and Biological Functions, in: COEHN, E.; MERZENDORF, H. (eds.), *Extracell. Sugar-Based Biopolym. Matrices*, 1ª ed., Springer, p. 433-484. 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12919-4_11.
- DONG, Y.; ZHOU, J.; ZHU, Y.; LUO, L.; HE, T.; HU, H.; LIU, H.; ZHANG, Y.; LUO, D.; XU, S. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Bioscience Reports*, [S.L.]. vol. 37, n. 6, p. 1-12, 2017. <https://doi.org/10.1042/BSR20170945>.
- ENGIN A. B.; ENGIN, A. Gonul II. The effect of adipocyte-macrophage crosstalk in obesity-related breast cancer. *J Mol Endocrinol*. vol. 62, n.3, p. 201-222, 2019. <https://doi.org/10.1530/JME-18-0252>.
- ESPOSITO, K.; CHIODINI, P.; COLAO, A.; LENZI, A.; GIUGLIANO, D. Síndrome metabólica e risco de câncer: uma revisão sistemática e meta-análise. *Diabetes Care*. vol. 35, n. 11, p. 2402 – 2411, 2012. <https://doi.org/10.2337/dc12-0336>.
- FARIAS JÚNIOR, G.; OSÓRIO, M. M. Padrão alimentar de crianças menores de cinco anos. *Revista de Nutrição*. vol. 18, n. 6, p. 793-802, 2005. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732005000600010>.
- FERRAZ A. A. B.; SIQUEIRA, L. T. Obesidade e Câncer. *GASTRÃO 2015*. Anais do Gastrão, p. 01-20, 2015.
- FIGUEIREDO, A. E. B.; CECCON, R. F. E F.; FIGUEIREDO, J. H. C. Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. *Ciência & Saúde Coletiva*. vol. 26, n. 01, p. 77-88, 2021. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020261.33882020>.
- FONSECA, E. A. I. Influência da obesidade e da resistência à insulina sobre o desenvolvimento tumoral: efeito da metformina. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2010. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-25032010152338/publico/EvelineAparecidalsquierdoFons_eca_Mestrado.pdf.
- FONSECA, E. A. I.; OLIVEIRA, M. A.; LOBATO, N. S. et al. Meformin reduces the stimulatory effect of obesity on in vivo Walker-256 tumor development and increases the area of tumor necrosis. *Life Sci*. vol. 88, n.19-20, p. 846-852, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.03.005>.
- FRANKLIN, B. A.; O'CONNOR, F. G. Exercise for adults: Terminology, patient assessment, and medical clearance. *UpToDate*. 2021.
- FRYSTYK, J.; VESTBO, E.; SKJÆRBAEK, C.; MOGENSEN, C.; ØRSKOV, H. Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism*, [S.L.]. vol. 44, p. 37-44, 1995. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(95\)90219-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(95)90219-8).
- GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. M.; CAMARGO, K. G.; BARROS, M. E.; SILVA, S. R. J.; TADDEI, J. A. A. C.; SIGULEM, D. M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Revista de Nutrição*. vol. 17, n. 4, p. 491-505, 2004. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000400009>.
- GARVER, W. S. et al. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes & nutrition*. vol. 8, n. 3, p. 271, 2013. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0339-5>.
- GERAGHTY, J. G.; WOBST, A. Cancer diagnosis. In: *International Union Against Cancer. Manual of Clinical Oncology*. 7 ed. New York: Wiley-Liss; p. 201-14, 1999.
- GERALDELLI, D. et al. Botryosphaeran, a (1 → 3)(1 → 6)-β-D-glucan, reduces tumor development and cachexia syndrome in obese male rats by increasing insulin sensitivity and FOXO3a activity. *International Journal of Biological Macromolecules*. vol.165, p. 985-994, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.168>.
- GERALDELLI, D.; RIBEIRO, M. C.; MEDEIROS, T.C.; COMIRAN, P. K.; MARTINS, K. O.; OLIVEIRA, M. F.; OLIVEIRA, G. A.; DEKKER, R. F. H.; BARBOSA-DEKKER, A. M.; ALEGRANCI, P.; QUEIROZ, E. A. I. F. Tumor development in rats and cancer cachexia are

- reduced by treatment with botryosphaeran by increasing apoptosis and improving the metabolic profile. *Life Sci.* vol. 252, n. 117608, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117608>.
- GESCHER, A. Resveratrol from red grapes - pedestrian polyphenol or useful anticancer agent? *Planta Med.* vol. 74, n. 13, p. 1651-1655, 2008. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1074516>.
- GOLAN, D. et al. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia. Editora Guanabara Koogan, 3ª edição, 2014.
- GONÇALVES, C. S.; VALE, I. A. V.; BERGMANN, R. B.; PRETTO, A. D. B.; ABIB, R. T. Consumo de ácidos graxos por pacientes oncológicos com câncer de mama em tratamento quimioterápico. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica.* vol. 11, n. 40, p. 78-83, 2015. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/40/artigo4.pdf>.
- GONZÁLEZ-MUNIESA, P.; MÁRTINEZ-GONZÁLEZ, M.; HU, F. B.; DESPRÉS, J. C.; MATSUZAWA, Y.; LOOS, R. J. F.; MORENO, L. A.; BRAY, G. A.; MARTINEZ, J. A. Obesity. *Nature Reviews Disease Primers.* vol. 3, p. 1-18, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>.
- GOODMAN, J. E.; BOWMAN, E. D.; CHANOCK, S. J.; ALBERG, A. J.; HARRIS, C. C. Arachidonate lipoxygenase (ALOX) and cyclooxygenase (COX) polymorphisms and colon cancer risk. *Carcinogenesis.* vol. 25, n. 12, p. 2467-72, 2004. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh260>.
- GUEDES, E.P.; CARRARO, L.; GODOY-MATOS, A.; LOPES, A. C. Obesidade: etiologia. *Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Clínica Médica.* 2005. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/obesidade-etologia.pdf.
- HALL, J. A.; VAN SAUN, R. J.; WANDER, R. C. Dietary (n-3) fatty acids from menhaden fish oil alter plasma fatty acids and leukotriene B synthesis in healthy horses. *J Vet Intern Med.* vol. 18, n. 6, p. 871-9, 2004. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<871:dnfam>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<871:dnfam>2.0.co;2).
- HANAHAH, D.; WEINBERG, R. A. As marcas do cancer. *Célula.* vol. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.
- HERCEG, Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis.* Oxford, vol. 22, n. 2, p. 91-103, 2007. <https://doi.org/10.1093/mutage/gel068>.
- HEUSER, V. D.; FREITAS, T. R. O.; SILVA, J. Avaliação da genotoxicidade induzida por emissões de veículos automotores - *Ctenomys minutus* como organismo indicador. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001. <http://hdl.handle.net/10183/2066>.
- HIDAYAT, K.; ZHOU, H. J.; SHI, B. M. Influence of physical activity at a young age and lifetime physical activity on the risks of 3 obesity-related cancers: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews.* vol. 78, n. 1, p. 1-18, 2020. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz024>.
- HOESEL, B.; SCHMID, J. A. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Molecular cancer.* vol. 12, n. 1, p. 1-15, 2013. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86>.
- HOPKINS, M.; BLUNDELL, J.; HALFORD, J.; KING, N.; FINLAYSON, G. *The Regulation of Food Intake in Humans.* South Dartmouth, MA, USA: 2016.
- HSU, P. P.; SABATINI, D. M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell.* vol. 134, n. 5, p. 703-707, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.021>.
- HUANG, S.; RUTKOWSKY, J. M.; SNODGRASS, R. G.; ONO-MOORE, K. D.; SCHNEIDER, D. A.; NEWMAN, J. W.; ADAMS, S. H.; HWANG, D. H. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res.*, vol. 53, n. 9, p. 2002-13, 2012. <https://doi.org/10.1194/jlr.D029546>.
- HUERTA-YÉPEZ, S.; TIRADO-RODRIGUEZ, A. B.; HANKINSON, O. Role of diets rich in omega-3 and omega-6 in the development of cancer. *Boletín médico del Hospital Infantil de México.* vol. 73, n. 6, p. 446-456, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.11.001>.
- HWANG, D. H.; KIM, J. A.; LEE, J. Y. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol.*, vol. 15, n. 785, p. 24-35, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>.
- ILDAPHONSE, G.; GEORGE, P. S.; MATHEW, A. Obesity and Kidney Cancer Risk in Men-a Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* vol. 10, p. 279-286, 2009.
- INOUE, M.; YAMAMOTO, S.; KURAHASHI, N.; IWASAKI, M.; SASAZUKI, S.; TSUGANE, S. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *American journal of epidemiology.* vol. 168, p. 391-403, 2008. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn146>.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
- IYENGAR, N. M.; GUCALP, A.; DANNENBERG, A. J.; HUDIS, C. A. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol.* vol. 34, n. 35, p. 4270-4276, 2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4283>.
- IZAR, M. C. O. et al. Posicionamento sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* vol. 116, n. 1, p. 160-212, 2021. <https://doi.org/10.36660/abc.20201340>.
- JAMES, B. W.; CECIL, S. J. L. *Tratado de medicina interna.* 16ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. vol. 1. 1986.
- JOH, H.-K.; WILLETT, W. C.; CHO, E. Type 2 Diabetes and the Risk of Renal Cell Cancer in Women. *Diabetes*

- Care, [S.L.]. vol. 34, n. 7, p. 1552-1556, 2011. <https://doi.org/0.2337/dc11-0132>.
- JUNG, U.; CHOI, M. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. vol. 15, p. 6184-6223, 2014. <https://doi.org/10.3390/ijms15046184>.
- KEANE, K. N. et al. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, [s. l.]. vol. 2015, n. 181643, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/181643>.
- KELLERER, M.; CORLETA, H. von E.; MÜHLHÖFER, A.; CAPP, E.; MOSTHAF, L.; BOCK, S.; PETRIDES, P. E.; HÄRING, H. U. Insulin-and insulin-like growth-factor-I receptor tyrosine-kinase activities in human renal carcinoma. *International Journal Of Cancer*, [S.L.]. vol. 62, n. 5, p. 501-507, 1995. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910620502>.
- KEMPEN, L. C. L.; VISSER, K. E.; COUSSENS, L. M. Inflamação, proteases e câncer. *European Journal of Cancer*. vol. 42 n. 6, p. 728-734, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.004>.
- KOWALSKI, L. P.; MAGRINI, J.; CARVALHO, A. L. Diagnóstico e estadiamento dos tumores. *Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia*. 2 ed. São Paulo: Âmbito Editores. p. 35-40, 2002.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. *Robbins patologia básica*. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- KUSHI, L.; GIOVANNUCCI, E. Dietary fat and cancer. *Am J Med*. vol. 30, n. 113, 2002. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00994-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00994-9).
- LA CAVA, A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. vol. 98, p. 51-58, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.011>.
- LANG, R.; JEBB, S. A. Who consumes whole grains, and how much? *Proc Nutr Soc*. vol. 62, n. 1, p. 123-7, 2003. <https://doi.org/10.1079/PNS2002219>.
- LATINO-MARTEL, P.; COTTET, V.; DRUESNE-PECOLLO N.; PIERRE F. H.; TOUILLAUD, M.; TOUVIER, M.; VASSON, M. P.; DESCHASAU, M.; LE MERDY, J.; BARRANDON, E.; ANCELLIN, R. Alcoholic beverages, obesity, physical activity and other nutritional factors, and cancer risk: A review of the evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. vol. 99, p. 308-23, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.002>.
- LATTIMER, J. M.; HAUB, M. D. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*. vol. 2, n.12, p. 1266-89, 2010. <https://doi.org/10.3390/nu2121266>.
- LEE, J. Physical activity, sitting time, and the risk of ovarian cancer: a brief research report employing a meta-analysis of existing. *Health care for women international*. vol. 40, n. 4, p. 433-458, 2019. <https://doi.org/10.1080/07399332.2018.1505892>.
- LENGAUER, C.; KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. Instabilidades genéticas em cânceres humanos. *Nature*. vol. 396, n. 6712, p. 643-649, 1998. <https://doi.org/10.1038/25292>.
- LI, R. et al. Transcriptome and DNA Methylome Analysis in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity Predicts Increased Risk of Colorectal Cancer Article Transcriptome and DNA Methylome Analysis in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity Predicts Increased Risk of Colorectal. *Cell Reports*, [s. l.]. vol. 22, n. 3, p. 624-637, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.071>.
- LIGIBEL, J.A.; BASEN-ENGGUIST, K.; BEA, J. W. Weight Management and Physical Activity for Breast Cancer Prevention and Control. *Am Soc Clin Oncol*. v. 39, p. 22-33, 2019. https://doi.org/10.1200/EDBK_237423.
- LIMA, W. P. Mecanismos moleculares associados à hipertrofia e hipotrofia muscular: relação com a prática do exercício físico. *Revista brasileira de fisiologia do exercício*, vol. 16, n. 2, p. 123-141, 2017. <https://doi.org/10.33233/rbfe.v16i2.972>.
- LIPWORTH, L.; TARONE, R. E.; MCLAUGHLIN, J. K. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Journal Of Urology*, [S.L.], vol. 176, n. 6, p. 2353-2358, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.07.130>.
- LIU, J.; SHIMIZU, K.; KONDO, R. Anti-androgenic activity of fatty acids. *Chem Biodivers*. vol. 6, n. 4, p. 503-12, 2009. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200800125>.
- LUCH, A. Nature and nurture – lessons from chemical carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*. vol. 5, n. 2, p.113-125, 2005.
- LUGO, D., PULIDO, A.L., MIHOS, C. G., ISSA, O., CUSNIR, M., HORVATH, S. A., LIN, J., SANTANA, O. The effects of physical activity on cancer prevention, treatment and prognosis: A review of the literature. *Complementary Therapies in Medicine*. [s.l.]. vol. 44, p. 9-13, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.03.013>.
- MARIUTTI, L. R. B.; MERCADANTE, A. Z. Carotenoid esters analysis and occurrence: What do we know so far? *Arch Biochem Biophys*, vol. 648, p. 36-43, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.04.005>.
- MARTIN, CA ET AL. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição [online]*. vol. 19, n. 6, p. 761-770, 2006.
- MARTINS, JM.; GRUEZO, ND. Ácido graxo W-6 na etiologia do câncer de cólon e reto. *Revista Brasileira de Cancerologia*. vol. 55, n. 1, p. 69-74, 2009. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2009v55n1.1680>.
- MASTERS, C. n-3 Fatty acids and the peroxisome. *Mol Cell Biochem*, vol. 165, n. 2, p. 83-93, 1996. <https://doi.org/10.1007/BF00229469>.
- MATTHEWS, C. E., MOORE, S. C., AREM, H., COOK, M. B., TRABERT, B., HAKANSSON, N., LARSSON, S. C., WOLK, A., GAPSTUR, S. M., LYNCH, B. M., MILNE, R. L., FREEDMAN, N. D., HUANG, W. Y., BERRINGTON DE GONZALEZ, A., KITAHARA, C. M., LINET, M. S., SHIROMA, E. J., SANDIN, S., PATEL, A. V., LEE, I. M. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical*

- Oncology. vol. 38, p. 686–697, 2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02407>.
- MCLAUGHLIN, T. et al. Role of innate and adaptive immunity in obesity associated metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*, vol. 127, n. 1, p. 5-13, 2017. <https://doi.org/10.1172/JCI88876>.
- MELLEN, PB.; WALSH, TF.; HERRINGTON, DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. vol. 18, nº4, p. 283-90, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.12.008>.
- MERÇON, F. O que é uma Gordura Trans? São Paulo: Química Nova. vol. 32, n. 2, p. 78-83, 2010.
- MERRITT M. A.; TZOULAKI I.; VAN DEN BRANDT P.A., SCHOUTEN L. J. et al. Nutrient-wide association study of 57 foods/nutrients and epithelial ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study and the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. vol. 103, n. 1, p. 161-7, 2016. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.118588>.
- MICUCCI, C. et al. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget*. vol. 7, n. 25, p. 38959–38972, 2016. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8341>.
- MIRA, G.; GRAF, H.; CÂNDIDO, L. Visão retrospectiva em fibras alimentares com ênfase em beta-glucanas no tratamento do diabetes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. vol. 45, n. 1, p. 11-20. Epub 2009. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502009000100003>.
- MOGHADDAM, A. A.; WOODWARD, M.; HUXLEY, R. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, [S.L.]. vol. 16, n. 12, p. 2533-2547, 2007. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0708
- MOORE, S. C.; LEE, I. M.; WEIDERPASS, E.; CAMPBELL, P. T. et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA internal medicine*. vol. 176, p. 816–825, 2016. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1548.
- MOZAFFARIAN, D.; RIMM E. B.; KING I. B.; LAWLER R. L.; MCDONALD G. B.; LEVY W. C. Trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am J Clin Nutr*. Vol. 80, nº 6, p. 1521-5, 2004. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1521.
- NA, H.-K.; OLIYNYK, S. Effects of physical activity on cancer prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 1229, nº 176-183, 2011. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06105.x.
- NORTON, K.; NORTON, L.; SADGROVE, D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *Journal of science and medicine in sport/Sports Medicine Australia*. Vol. 13, p. 496-502, 2009. doi: 10.1016/j.jsams.2009.09.008.
- NOVOSYADLYY, R.; LEROITH, D. Hyperinsulinemia and type 2 diabetes: Impact on cancer. *Cell Cycle*, [s. l.], vol. 9, n. 8, p. 1449–1450, 2010. <https://doi.org/10.4161/cc.9.8.11512>.
- NUNEZ, C.; BAUMAN, A.; EGGER, S.; SITAS, F.; NAIR-SHALLIKER, V. Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiol*. Vol. 47, p. 56-63, 2017. doi: 10.1016/j.canep.2017.01.002.
- OLIVEIRA I. M. Estadiamento histopatológico. In: Mello ELR, Correia MM. *Câncer Gástrico*. Rio de Janeiro: Revinter; p. 45-52, 1999.
- OLIVEIRA, A.B., MOURA, C.F.H., GOMES-FILHO, E.; MARCI, C.A., URBAN, L., MIRANDA, M.R. The Impact of Organic Farming on Quality of Tomatoes Is Associated to Increased Oxidative Stress during Fruit Development. *PLoS One*. Vol. 8, n. 2, p 1-6, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0056354.
- OMS. Recomendações globais sobre atividade física para a saúde. Organização Mundial da Saúde. 2010. Acesso em 06/12/2021. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979eng.pdf>.
- ONSTAD, M. A.; SCHMANDT, R. E.; LU, K. H. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], vol. 34, n. 35, p. 4225-4230, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638.
- OTTO, S. E. Cânceres cutâneos. In: Otto SE. *Oncologia*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores. p. 258-271, 2002.
- PERINI, J. Â. L et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. *Revista de Nutrição* [online]. [S.L.], vol. 23, nº 6, p. 1075-1086, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000600013>.
- PICON-RUIZ, M.; MORATA-TARIFA, C.; VALLE-GOFFIN, J. J.; FRIEDMAN, E. R.; SLINGERLAND, J. M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*. [S.L.]: vol. 67, n. 5, p. 378-397, 2017. doi: 10.3322/caac.21405
- PINHEIRO, A. R. O.; FREITAS, S. F. T.; CORSO, A. C. T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Revista de Nutrição* [online]. [S.L.]: vol. 17, n. 4, p. 523-533. 2004. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000400012>.
- POLLAK, M. Insulin, insulin-like growth factors, insulin resistance, and neoplasia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. [S.L.]: vol. 86, p. 820S-822S, 2007. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.820S>.
- PRADERE, J. P; DAPITO, D. H.; SCHWABE, R. F. The Yin and Yang of Toll-like receptors in cancer. *Oncogene*. [s.l.], vol. 33, n. 27, p. 3485-3495, 2014. doi: 10.1038/onc.2013.302.
- PROSTATE CANCER PROJECT. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. Vol. 20, n. 1, p. 48-54, 2017. doi: 10.1038/pcan.2016.39.
- QUEIROZ et al. Metformin reduces the Walker-256 tumor development in obese-MSG rats via AMPK and FOXO3a. *Life Sciences*, vol. 121, p. 78-87, 2015. doi: 10.1016/j.lfs.2014.11.028

- RÂFOLS, M. E. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, vol. 61, n. 2, p. 100-112, 2013. doi: 10.1016 / j.endonu.
- RAGLAN, O; KALLIALA, I; MARKOZANNES, G; CIVIDINI, S; GUNTER, MJ.; NAUTIYAL, J; GABRA, H; PARASKEVAIDIS, E; MARTIN-HIRSCH, P; TSILIDIS, KK. Risk factors for endometrial cancer: an umbrella review of the literature. *International Journal Of Cancer*, [S.L.], vol. 145, n. 7, p. 1719-1730, 2019.
- RAIG, ER. *et al.* Metabolic risk factors and mechanisms of disease in epithelial ovarian cancer: a review. *Gynecologic oncology*, vol. 143, n. 3, p. 674-683. 2016. doi: 10.1016 / j.ygyno.2016.10.005.
- RAUF, A. *et al.* Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 58, p. 1428-1447, 2018.
- RAVEL, N. J.; PICHARD, C. Clinical nutrition, body composition and oncology: A critical literature review of the synergies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. V.84, n.1, p.38, 2012.
- REEVES, GK; PIRIE, K; BERAL, V; GREEN, J; SPENCER, E; BULL, D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. [S.L.], vol. 335, n. 7630, p. 1134, 2007. doi: 10.1136 / bmj.39367.495995.AE.
- REYNOLDS CM, MCGILLICUDDY FC, HARFORD KA, FINUCANE OM, MILLS KH, ROCHE HM. Dietary saturated fatty acids prime the NLRP3 inflammasome via TLR4 in dendritic cells-implications for diet-induced insulin resistance. *Mol Nutr Food Res*. [s.l.] vol. 56, n. 8, p. 1212-22, 2012. doi: 10.1002/mnfr.201200058.
- REZENDE, L. F. M.; ARNOLD, M.; RABACOW, F. M. *et al.* The increasing burden of cancer attributable to high body mass index in Brazil. *Cancer Epidemiology*, v. 54, p. 63-70, 2018. doi: 10.1016 / j.canep.2018.03.006.
- RIBSTEIN, J; DUCAILAR, G; MIMRAN, A. Combined Renal Effects of Overweight and Hypertension. *Hypertension*, [S.L.], vol. 26, n. 4, p. 610-615, 1995. doi: 10.1161 / 01.hyp.26.4.610.
- RISÉRUS U. Trans fatty acids and insulin resistance. *Atheroscler Suppl*, vol. 7, n. 2, p. 37-9, 2006. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2006.04.008.
- ROCK, C. L., THOMSON, C., GANSLER, T., GAPSTUR, S. M., MCCULLOUGH, M. L., PATEL, A. V., ANDREWS, K. S., BANDERA, E. V., SPEES, C. K., ROBIEN, K., HARTMAN, S., SULLIVAN, K., GRANT, B. L., HAMILTON, K. K., KUSHI, L. H., CAAN, B. J., KIBBE, D., BLACK, J. D., WIEDT, T. L., MCMAHON, C., DOYLE, C. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 70, nº 4, p. 245–271, 2020. <https://doi.org/10.3322/caac.21591>.
- SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [online]*. 2006, vol. 42, n. 1, p. 1-16, 2006. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>.
- SAINI, N.; YANG, X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, vol. 50, n. 2, p. 133-143, 2018. doi: 10.1093 / abbs / gmx106.
- SALGUEIRO, RB *et al.* Lactate activates the somatotrophic axis in rats. *Growth Hormone & IGF Research*, vol. 24, n. 6, p. 268-270, 2014.
- SAMUVEL, DJ. *et al.* Lactate boosts TLR4 signaling and NF-κB pathway-mediated gene transcription in macrophages via monocarboxylate transporters and MD-2 up-regulation. *The Journal of Immunology*, vol. 182, n. 4, p. 2476-84, 2009. doi: 10.4049 / jimmunol.0802059.
- SAN-MILLÁN, I.; BROOKS, G. A. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis*, vol. 38, n. 2, p. 119-133, 2017. doi: 10.1093 / carcin / bgw127.
- SCHWINGSHACKL, L.; SCHWEDHELM, C.; HOFFMANN, G.; KNÜPPEL, S.; LAURE PRETERRE, A.; IQBAL, K.; BECHTHOLD, A.; DE HENAUW, S.; MICHELS, N.; DEVLEESSCHAUWER, B.; BOEING, H.; SCHLESINGER S. Food groups and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. Vol. 142, n. 9, p. 1748-1758, 2017. doi: 10.1002/ijc.31198.
- SGARBIERI, V.C. The role of dietary energy and of macrocomponents of foods in modulating carcinogenesis (an overview). *Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science*, São Paulo, vol. 51, n. 2, p. 104-121, 1999.
- SHAH, A.; AHMAD, M.; ASHWAR, BA.; GANI, A.; MASOODI, FA.; WANI, IA.; WANI, SM.; GANI, A. Effect of γ-irradiation on structure and nutraceutical potential of β-D-glucan from barley (*Hordeum vulgare*). *Int J Biol Macromol*. Vol. 72, p. 1168-75, 2014. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.08.056.
- SHAH, A.; MASOODI, FA.; GANI, A.; ASHWAR, BA. Effect of γ-irradiation on antioxidant and antiproliferative properties of oat β-glucan. *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 117, p. 120-127, 2015. doi: 10.1016/j.radphyschem.2015.06.022.
- SHERLING, D. H.; PERUMAREDDI, P.; HENNEKENS, C. H. Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, vol. 22, n. 4, p. 365-367, 2017. <https://doi.org/10.1177/1074248416686187>.
- SHILS, M.; OLSON J.; SHIKE, M.; ROSS, A. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9ª ed. São Paulo: Monole, 2003.
- SILVA, A. *et al.* Botryosphaeran reduces obesity, hepatic steatosis, dyslipidaemia, insulin resistance and glucose intolerance in diet-induced obese rats. *Life Sciences*, v. 211, p. 147-156, 2018.
- SILVA, AC.; ALVES, RC.; PINHEIRO, LS. As implicações da caquexia no câncer. *e-Scientia*, vol. 5, n. 2, p. 49-56, 2012.
- SILVA, V. R. *et al.* O consumo de carnes vermelhas e processadas como fatores de riscos alimentares relacionado ao câncer colorretal. *Semana de Pesquisa do*

- Centro Universitário Tiradentes-SEMPESq-Alagoas, n. 6, 2018.
- SIMÕES, C. C. S. Breve histórico do processo demográfico. In: Brasil: uma visão geográfica e ambiental no início do século XXI. FIGUEIREDO, ADMA HAMAM DE., organizadora. IBGE, Coordenação de Geografia. Rio de Janeiro, Brasil. p. 39-73, 2016.
- SINHA R.; ROTHMAN N.; SALMON CP, KNIZE MG, BROWN ED, SWANSON CA, RHODES D, ROSSI S, FELTON JS, LEVANDER OA. Heterocyclic amine content in beef cooked by different methods to varying degrees of doneness and gravy made from meat drippings. *Food Chem Toxicol.* [S.L.], Vol. 36, n. 4, p. 279-8, 1998. doi: 10.1016/s0278-6915(97)00162-2. PMID: 9651044.
- SOARES, S. Análise de polimorfismos genéticos nos genes *ercc1* e *xrcc3* e a sua influência na resposta ao tratamento de doentes com cancro do colo do útero. Tese (Mestrado em Oncologia). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do Porto. Página 24. 2016.
- SONG, M; GARRETT, WS; CHAN, AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* Vol. 6, p. 1244-60, 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.035
- SOUZA, E. B. Transição nutricional no Brasil: análise dos principais fatores. *Cadernos UniFOA*, edição nº 13, agosto/2010.
- STATTIN, P.; LUKANOVA, A.; BIESSY, C.; SÖDERBERG, S.; PALMQVIST, R.; KAAKS, R.; OLSSON, T.; JELLUM, E. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *International Journal Of Cancer.* [S.L.], v. 109, n. 1, p. 149-152, 2003.
- SUGIMURA T.; WAKABAYASHI K.; NAKAGAMA H.; NAGAO M. Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci.* [s.l.], vol. 95, n. 4, p. 290-9, 2015. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03205.x.
- SUN, X.; CASBAS-HERNANDEZ, P.; BIGELOW, C.; MAKOWSKI, L.; JERRY, D. J.; SCHNEIDER, SS.; TROESTER, MA. Normal breast tissue of obese women is enriched for macrophage markers and macrophage-associated gene expression. *Breast Cancer Research And Treatment.* [S.L.], v. 131, n. 3, p. 1003-1012, 2011.
- TANAKA, T.; SHNIMIZU, M.; MORIWAKI, H. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules.* [S.L.], vol. 17, n. 3, p. 3202-3242, 2012. doi:10.3390/molecules17033202.
- TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B.; tradução BOTELHO, ACCB. *et al.* Princípios de anatomia e fisiologia. 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 210, 2016.
- VANDER HEIDEN, MG.; CANTLEY, LC.; THOMPSON, CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *e- Science*, vol. 324, n. 5930, p. 1029-1033, 2009.
- VAYSSE, C.; LØMO, J.; GARRED, Ø.; FJELDHEIM, F.; LOFTEROED, T.; SCHLICHTING, E.; MCTIERNAN, A.; FRYDENBERG, H.; HUSØY, A.; LUNDGREN, S. Inflammation of mammary adipose tissue occurs in overweight and obese patients exhibiting early-stage breast cancer. *Npj Breast Cancer*, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-10, 2017.
- VERVANDIER-FASSEUR, D.; LATRUFFE, N. The Potential Use of Resveratrol for Cancer Prevention. *Molecules*, vol. 24, n. 24, p. 4506, 2019. doi: 10.3390 / moléculas24244506.
- VESSBY B.; UUSITUPA M.; HERMANSEN K.; RICCARDI G.; RIVELLESE AA.; TAPSELL LC.; NÅLSÉN C.; BERGLUND L.; LOUHERANTA A.; RASMUSSEN B.; CALVERT GD.; MAFFETONE A.; PEDERSEN E.; GUSTAFSSON IB.; STORLIEN LH.; KANWU STUDY. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia.* [S.L.], vol. 44, n. 3, p. 312-9, 2001. doi: 10.1007 / s001250051620.
- VETVICKA, V.; VANNUCCI, L.; SIMA, P.; RICHTER, J. Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials. *Molecules*, vol. 24, n. 7, p. 1251, 2019. doi: 10.3390/molecules24071251.
- VILELA, M. J. et al. Determinação de padrões de crescimento de células em cultura. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, vol. 39, n. 1, p. 67-72, 2003. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000100013>.
- VINIKOOR, L. C.; MILLIKAN, R. C.; SATIA, J. A.; SCHROEDER, J. C.; MARTIN, C. F.; IBRAHIM, J. G.; SANDLER, R. S. trans-Fatty acid consumption and its association with distal colorectal cancer in the North Carolina Colon Cancer Study II. *Cancer Causes Control*, vol. 21, n. 1, p. 171-80, 2009. doi: 10.1007/s10552-009-9447-3.
- VITALE, A. A.; BERNATENE, E. A.; POMILIO, A. B. Carotenoides en quimiopreención: Licopeno. *Acta bioquím. clín. latinoam., La Plata*, vol. 44, n. 2, p. 195-238, 2010.
- WANG, L.; ZHAO, R. P.; SONG, X. Y.; Wu, W. F. Targeting ERβ in Macrophage Reduces Crown-like Structures in Adipose Tissue by Inhibiting Osteopontin and HIF-1α. *Scientific Reports*, [S.L.], vol. 9, n. 1, p. 1-9, 2019. doi: 10.1038 / s41598-019-52265-8.
- WARBURG, O. On the origin of cancer cells. *Science*, v. 123, n. 3191, p. 309-314, 1956.
- WŁODARCZYK, M.; GRAŻYNA, N. Obesity, DNA Damage, and Development of Obesity-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, n. 5, p. 1146, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20051146>.
- WOLIN, K. Y.; YAN, Y.; COLDITZ, G. A.; LEE, I. M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of cancer*, vol. 100, nº 4, p. 611-616, 2009. doi: 10.1038 / sj.bjc.6604917.
- WONG, J. M.; JENKINS, D. J. Carbohydrate digestibility and metabolic effects. *J Nutr*, vol. 137, n. 11, p. 2539S-2546S, 2007. doi: 10.1093/jn/137.11.2539S. PMID: 17951499.
- WORLD HEALTH STATISTICS 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020.
- WORLD HEATH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. 2021. Disponível em: www.who.int/news-

[room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](#). Acesso em 03 jul. 2021.

WILDING, J.; RALSTON, J. In: WORLD OBESITY. Clinical care for obesity: International survey with reports on 50 countries. 2021. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=4>. Acesso em 03 jul. 2021.

ZAKIKHAN, M. et al. Metformin Is an AMP Kinase-Dependent Growth Inhibitor for Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, vol. 66, pág. 10269-10273, 2006.
ZAMORA ARDOY, M. A.; BANEZ SANCHEZ, F.; BANEZ SANCHEZ, C.; ALAMINOS GARCIA, P. Aceite de oliva: influencia y beneficios sobre algunas patologías. *An. Med. Interna (Madrid)*. [S.L.], vol. 21, n. 3, p. 50-54.

ZANDONAI, A. P.; SONOBE, H. M.; SAWADA, N. O. Os fatores de riscos alimentares para câncer colorretal relacionado ao consumo de carnes. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. [s.l.], vol. 46, n. 1, p. 234-239, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000100031>.

ZELECHOWSKA, P. et al. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue. *Obesity Reviews*, v. 19, n. 5, p. 686-697, 2018. doi: 10.1111 / obr.12670.

ZHANG, LS et al. The TLR9 gene polymorphisms and the risk of cancer: evidence from a meta-analysis. *PloS one*. [s.l.] vol. 8, n. 8, p. e71785, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071785>.

ZITVOGEL, L.; PIETROCOLA F.; KROEMER G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nature immunology*. [s.l.], vol. 18, n. 8, p. 843-850, 2017. doi: 10.1038 / ni.3754.

ZUGAZAGOITIA, J. et al. Current Challenges in Cancer Treatment. *Clinical Therapeutics*. [S.L.] vol. 38, n. 7, p. 1551-1566, 2016. doi: 10.1016 / j.clinthera.2016.0