

REVISÃO

Papel dos compostos bioativos da linhaça (*Linum usitatissimum* L.) no câncer

*The role of bioactive compounds of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) in cancer*

Igor Felício Gomes*, Rogério Eduardo Tavares Frade**,
Andréia Ferreira de Moura***, Fabiana Poltronieri, D.Sc.****

Bacharel em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo, SP, Discente do Curso de Especialização em Terapia Nutricional e Nutrição Clínica pelo Grupo de Nutrição Humana – GANEP/SP, **Bacharel em Educação Física pelo Centro Universitário Uni FMU e em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo SP, Especialização em Fitoterapia pela Associação de Fitomedicina Argentina, *Bacharel em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo SP, ****Docente do Centro Universitário São Camilo SP*

Resumo

Vários fatores estão associados com a alta incidência de câncer na população mundial. Dentre estes, a dieta apresenta grande importância já que diferentes substâncias presentes nos alimentos estão relacionadas com a atividade quimiopreventiva. Neste sentido, a linhaça tem sido estudada por conter compostos que desempenham funções relacionadas ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer. O objetivo deste trabalho foi apresentar os mecanismos exercidos pelas substâncias bioativas: omega-3, lignanas, fibras alimentares e vitamina E, presentes na linhaça e produtos derivados e apresentar o seu papel na prevenção e desenvolvimento do câncer, por meio de revisão da literatura dos últimos 12 anos. Entre as principais ações anticarcinogênicas relatadas estão: ação antioxidante; diminuição dos fatores de proliferação e nutrição celular; efeito antiinflamatório e ação antiestrogênica. Portanto, os fitoquímicos presentes na linhaça desempenham mecanismos que podem estar relacionados com a prevenção de vários tipos de câncer, desde que o seu consumo esteja associado a adoção de uma dieta adequada, a prática de exercícios físicos, e hábitos de vida saudáveis.

Palavras-chave: linho, linho - efeitos adversos, neoplasias - prevenção e controle.

Abstract

Several factors are associated with high incidence of cancer worldwide. Among these, diets have great importance, since different substances in foods are related to chemopreventive activity. Flaxseed has been studied to containing compounds that perform functions related to development of some cancers. The objective was to present the mechanisms exerted by bioactive substances (omega-3, lignans, fiber and vitamin E) and products derived from flaxseed and show their role in cancer development and prevention, through literature review of the last 12 years. The main actions are anticarcinogenic, antioxidant action, reduction of proliferation factors and cellular nutrition, anti-inflammatory and antiestrogenic action. Therefore, the phytochemicals in flaxseed may be related to the prevention of various types of cancer, if their use is associated with an adequate diet, physical exercise and healthy lifestyle.

Key-words: flax, flax - adverse effects, cancers - prevention and control.

Recebido 16 de maio de 2011; aceito 15 de janeiro de 2012

Endereço para correspondência: Igor Felício Gomes, Rua Amaral Coutinho, 185 Vila Guilhermina 03542-080 São Paulo SP, E-mail: if_gomes@hotmail.com

Introdução

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo [1]. É o maior problema de saúde pública nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, responsável por uma em cada quatro mortes neste país [2].

No Brasil, o câncer de mama é o mais frequente tipo de neoplasia em incidência e mortalidade entre mulheres [3], e sua gênese e progressão parecem estar extremamente relacionadas a hábitos alimentares [4].

Muitos são os estudos que relacionam a utilização de alimentos como soja, tomate, vegetais crucíferos e linhaça, com a prevenção e o tratamento de diversos tipos de câncer [4-11].

A linhaça (*Linum usitatissimum* L.) por conter em suas sementes grandes quantidades de substâncias, como o ácido graxo essencial linolênico (ω -3), vitamina E [12], selênio, fibras alimentares [13] e os fitoestrógenos, denominados de lignanas [14], tem recebido grande interesse da comunidade científica mundial. Dados epidemiológicos e experimentais relacionam a ingestão desses compostos com função quimiopreventiva [8], por desempenharem juntos mecanismos de ação anticarcinogênicos, antioxidantes, antiinflamatórios, antihormonais, antiangiogênicos, dentre outros [9].

A qualidade da vida é afetada por inúmeros fatores que resultam em alta incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer [15]. A dieta, por sua vez, é importante, pois os alimentos são fontes naturais de substâncias que podem auxiliar na promoção e manutenção da saúde [15]. Neste aspecto, a linhaça tem sido usada pelas suas propriedades medicinais [16] e seus componentes têm sido relacionados à prevenção e ao tratamento de vários tipos de câncer, principalmente de mama [17].

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou apresentar o papel, bem como os mecanismos de ação desempenhados pelas substâncias bioativas presentes na linhaça, no câncer.

Metodologia

Foi realizada revisão bibliográfica integrativa, dos 12 últimos anos, nas bases de dados EBSCO, Scielo, Pubmed e Medline, usando os descritores: linhaça, lignanas e ácido linolênico, por meio da seguinte busca booleana: flaxseed AND cancer AND linolenic acid OR lignans; flaxseed AND bioavailability. Foram selecionados apenas artigos publicados em português,

espanhol e inglês. Também foram consultados endereços eletrônicos governamentais, além de livros da área de nutrição relacionados ao tema.

Desenvolvimento

De origem asiática, a semente de linhaça é obtida a partir do linho, uma das plantas mais antigas da história da humanidade.

Existem duas variedades da semente: a dourada e a marrom, que são praticamente idênticas nas suas propriedades nutricionais e terapêuticas, com discreta vantagem para a variedade marrom quanto ao teor de ômega-3 [19]. Estudo recente mostrou não haver diferença entre as variedades de linhaça na diminuição da taxa de crescimento de células cancerosas mamárias humanas (MCF-7) implantadas em camundongos fêmeas. Tanto a farinha da linhaça marrom, quanto a dourada, foram capazes de reduzir o crescimento dos tumores MCF-7 em menos de 8 semanas de tratamento [20].

A linhaça é a principal fonte do diglicosídeo secoisolariciresinol (SDG), pois possui um conteúdo desse precursor de lignanas bem maior que outras fontes conhecidas, conforme apresentado no Quadro 1. Há cerca de 370 mg de secoisolariciresinol por 100 g de semente de linhaça [25].

Os fitoestrógenos são moléculas não esteroidais derivadas de plantas que possuem estrutura molecular similar ao estrógeno [21] e sendo assim, desempenham uma fraca ação desse hormônio, além de uma ação antiestrogênica, antioxidante e antiinflamatória. Neste sentido, as isoflavonas e as lignanas são os principais fitoestrógenos da dieta [22,23].

A enterolactona e o enterodiol, as principais lignanas mamíferas, são formadas a partir das lignanas vegetais matairesinol e SDG respectivamente, bem como outras, pela microbiota colônica; sendo que o enterodiol pode ser convertido em enterolactona. [14].

Quadro 1 - Teor de lignanas vegetais em alguns alimentos ($\mu\text{g/g}$ de produto).

Alimento	Diglicosídeo secoisolariciresinol ($\mu\text{g/g}$)
Linhaça moída	3700
Semente de linhaça	213,7
Semente de girassol	6,1
Farinha de aveia	0,1
Soja	2,7
Brócolis	4,1
Cenoura	1,9

Fonte: Adaptado de Bhatena;Velasquez [25].

Cerca de 45% da massa da semente de linhaça é constituída por óleo [26], com predominância de ácidos graxos poliinsaturados [12]. Entre estes os principais são o ácido linolênico (ω -3), que representa 51% a 55% dos ácidos graxos totais e o linoléico (ω -6), que representa 15 a 16%. Portanto, trata-se da fonte vegetal mais rica em ω -3 [14,26]. O percentual de ácido linolênico é 5,5 vezes maior do que nas outras maiores fontes vegetais como as nozes e o óleo de canola [27].

Os ácidos graxos das famílias ω -6 e ω -3 são obtidos por meio da dieta ou produzidos pelo organismo a partir dos ácidos linoléico e linolênico, respectivamente [28]. A ação de enzimas endógenas no ácido graxo ω -6 origina o ácido araquidônico (AA) (20:4 ω -6; ARA), no ácido graxo ω -3 os ácidos eicosapentaenóico (20:5 ω -3; EPA) e docosahexaenóico (22:6 ω -3; DHA), estes dois últimos precursores de substâncias eicosanóides relacionadas a uma depressão natural do processo inflamatório por reduzirem os níveis de fator de necrose tumoral (TNF), leucotrienos, prostaglandinas e interleucinas inflamatórias, e espécies reativas de oxigênio (EROs) [26,29]. Por este motivo dietas ricas em ácido linolênico (ω -3) podem prevenir e melhorar desordens inflamatórias, por permitirem a introdução do ácido graxo EPA nos fosfolípidios das membranas, inibindo o metabolismo do ARA por competição pelas mesmas vias enzimáticas (COX e 5-LOX), promovendo a formação de prostaglandinas (PG) E3, em vez de PGE2, e leucotrienos (LT) B5, em vez de LTB4 que são mediadores inflamatórios menos ativos - o que ocasiona uma resposta inflamatória menos exacerbada [28,30-32].

Em relação às fibras alimentares, a linhaça possui altos teores, representando 28% da sua composição [33], sendo 40% solúveis, das quais a principal em quantidade é a mucilagem (25%) e 60% de insolúveis. Desta última a maior proporção é de ligninas, que está relacionada aos efeitos antioxidantes [27,34,35]. Também é considerada excelente fonte de vitaminas e minerais que ajudam a manter as funções corporais [36].

Apesar de não estar estabelecido um consumo diário de semente ou farinha de linhaça, parece plausível o consumo de 1 colher de sopa, ou seja, cerca de 30 g desse produto, segundo Faintuch *et al.* [37]. Esta quantidade pode contribuir para alcançar as recomendações de micronutrientes, fibras alimentares e ácidos ômega 3 e 6, de acordo com o apresentado no Quadro 2.

Quadro 2 - Composição nutricional da semente de linhaça (por 30 g) e recomendação dietética adequada (RDA) ou ingestão adequada (AI) de micronutrientes.

Nutrientes	Semente de linhaça	RDA* ou AI**
Calorias (cal)	160,2	
Proteínas (g)	5,48	
Carboidratos (g)	8,66	
Lipídios (g)	12,65	
Fibras alimentares (g)	8,19	38**
Ômega-3 (g)	6,84	1,6**
Ômega-6 (g)	1,77	17**
Vitamina E	6,18	15*
Magnésio (mg)	117,6	400*
Fósforo (mg)	192,6	700*
Cobre (mg)	366	900*
Zinco (mg)	1,30	11*
Manganês (mg)	0,74	2,3**
Selênio (μ g)	7,62	55*

Fonte [18,38], *RDA (Recommended Dietary Allowance), **AI (Adequate Intake)

Ação antioxidante

A formação de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO's) acontece a todo o momento em nosso organismo e é exacerbada pela exposição a fatores exógenos, em especial componentes da dieta. Essas moléculas, por sua vez, estão implicadas na etiologia de várias doenças, inclusive o câncer, pois os danos ao DNA causados pelos radicais livres desempenham papel importante nos processos de mutagênese e carcinogênese.

O excesso de radicais livres no organismo pode ser combatido pela presença de antioxidantes produzidos pelo organismo ou obtidos por meio da dieta, e que são agentes responsáveis tanto pela inibição, quanto pela redução das lesões celulares. [39-42].

Muitas substâncias presentes na linhaça são conhecidas como potentes antioxidantes, portanto, atuam sinergicamente, potencializando sua atuação na prevenção do envelhecimento precoce, de desordens inflamatórias, de diferentes tipos de cânceres e doenças cardiovasculares [14,43,44].

O ácido graxo ω -3 atua como antioxidante por diminuir o metabolismo oxidativo do ácido araquidônico (ω -6) através da via das ciclooxigenase-1 (COX-1) e COX-2. Uma elevada expressão da COX-2 nos primeiros estágios de câncer de cólon e a inibição de tumores de cólon por drogas antiinflamatórias não esteroidais (DAINE) tem sugerido um papel quimio-protetor das prostaglandinas antiinflamatórias nesses tumores [43].

Em 30 g de linhaça estão presentes tocoferóis em quantidades consideráveis (Quadro 2). As vitaminas E e C são efetivas na inibição da peroxidação dos lipídios da membrana e na proteção do DNA, pois são capazes de sequestrar os radicais livres e quebrar as cadeias oxidantes com grande eficiência [39,45]. Lamson e Brignall demonstraram que as vitaminas E e C são capazes de inibir o crescimento das células malignas de linfomas e de câncer de mama *in vitro*, por impedirem que as células tumorais continuem o ciclo celular, interrompendo-o na fase G1 e conduzindo à apoptose [46].

Também foi verificado que a vitamina E pode auxiliar na redução dos efeitos colaterais das drogas antineoplásicas, permitindo a continuidade do tratamento empregado sem prejuízo, já que a toxicidade causada por estas drogas é fator limitante da terapia [46].

Além disso, as interações entre antineoplásicos e antioxidantes promovem a potencialização do mecanismo de ação das drogas, resultando em diminuição do tamanho do tumor, com conseqüente produção de menores efeitos colaterais e maior tempo de sobrevivência do paciente [41].

A enzima antioxidante superóxido dismutase é dependente dos minerais cobre, selênio e zinco, que antagonizam o processo de formação de radicais livres, e foi verificado que essas enzimas estão em concentrações reduzidas nas células tumorais [47].

O selênio é considerado um mineral antioxidante *per se*, além de ser essencial para a formação da enzima glutatona peroxidase, que atua contra as espécies reativas de oxigênio. Elevados teores de Selênio em brócolis foram responsáveis pela diminuição das taxas de câncer de cólon em ratos [47]. Dados epidemiológicos também mostraram que esse mineral pode interagir com as vitaminas A e E na prevenção do desenvolvimento de tumores em humanos. [39,40].

Sabe-se que os minerais manganês e magnésio, dos quais a linhaça é excelente fonte, podem proteger o DNA, prevenindo a formação de neoplasia, bem como apresentar funções imunomoduladoras [48].

A deficiência dietética de magnésio foi positivamente correlacionada com o aumento da peroxidação lipídica e à diminuição da atividade antioxidante em ratos submetidos ao estresse oxidativo mediante atividade física. [49]. Vale ressaltar que o manganês é componente de uma das formas da enzima superóxido dismutase (SOD), conhecida como Manganês-SOD, que reside na mitocôndria, local de grande produção de radicais livres [50].

Diminuição dos fatores de proliferação e nutrição celular

O consumo de linhaça e de seu fitoestrógeno SDG tem sido relacionado com a prevenção e tra-

tamento das mais diversas neoplasias por diversos motivos, em especial por diminuir a expressão e concentração do Fator de Crescimento “like” Insulina tipo 1 (FCI-I), do Receptor para o Fator de Crescimento da Epiderme (RFCE) e do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (FCEV) [51-53].

O SDG e a linhaça foram correlacionados com a diminuição dos níveis de FCI-I em sangue de ratos, sendo que a semente de linhaça mostrou-se mais efetiva que o SDG isolado [24].

A angiogênese, processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir da rede vascular já existente, é um passo crucial na progressão do câncer, sendo um dos mais potentes estimulantes desse processo o Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (FCEV), que por sua vez tem sua expressão regulada principalmente pela via da hipóxia e pelo Fator I indutor de hipóxia. Os esteróides sexuais aparentemente também estão envolvidos nessa regulação e um elemento responsivo a eles tem sido encontrado no gene de FCEV [54].

Estudo realizado por Dabrosin et al. [53], em ratos com tumor de câncer de mama, verificou que a suplementação da dieta com 10% de linhaça foi capaz de reduzir o crescimento do tumor e a incidência de metástase, o que foi atribuído aos menores níveis extracelulares do FCEV.

Efeitos antiinflamatórios

Sabe-se que a proliferação isolada de células não é suficiente para causar o câncer, sendo a inflamação um componente crítico para a gênese e progressão da doença [55]. A presença do tumor maligno está relacionada com o aumento da síntese de mediadores imunológicos de resposta pró-inflamatória e produção de fatores que induzem à degradação protéica. Esses mediadores são obtidos a partir dos fosfolipídios das membranas, derivados principalmente do ácido graxo ω -6, como TNE, IL-1 e IL-6 [30-32].

A resposta inflamatória exacerbada em pacientes com câncer também pode promover uma utilização metabólica inadequada de substratos energéticos, pois esses três mediadores em especial, interferem em processos tais como a proteólise muscular, a lipólise e a gliconeogênese; o que leva à perda de massa muscular [30-32,56]. Todas essas alterações são responsáveis pelo quadro de emagrecimento e caquexia, presentes num elevado percentual de pacientes com câncer [57].

Foi verificado que minimizar a perda de massa magra causada pelo processo inflamatório, que aumenta o catabolismo, pode diminuir o risco de infecções, melhorar a resposta aos tratamentos adotados e, como conseqüência, favorecer o prognóstico de cura. [32].

Os mediadores de resposta inflamatória também geram radicais livres potencialmente tóxicos, que por sua vez, podem aumentar ainda mais a produção de citocinas pela ativação do fator nuclear κ -B, em especial IL-1, TNF- α , TNF- β e Interferon- γ [32].

Além disso, a inflamação também pode comprometer a farmacocinética e farmacodinâmica das drogas antineoplásicas. Portanto, acredita-se que a resposta do organismo à quimioterapia e seus efeitos tóxicos, está relacionada a esse processo. [58].

Por outro lado, como apontado anteriormente, o aumento da oferta de ácidos graxos da família ω -3, favorece a síntese de eicosanóides que possuem características antiinflamatórias. Esse equilíbrio proporciona menor formação de mediadores pró-inflamatórios, reduzindo alguns dos efeitos imunossupressores [59].

Dessa forma, estratégias terapêuticas para atenuar a resposta inflamatória aguda exacerbada, como o balanço entre a ingestão de lipídeos da família ω -3 e ω -6 podem contribuir para o tratamento de pacientes com câncer. O consumo de alimentos ricos em ácidos graxos da família ω -3 (como a linhaça e seus derivados) pode representar uma estratégia na redução da formação de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo a tolerância metabólica dos substratos energéticos e atenuando o catabolismo protéico, com o intuito de melhorar o prognóstico de cura de pacientes com câncer [32].

Em estudo realizado por Faintuch *et al.* [37], 30 g/dia de farelo de linhaça dourada foram administradas, com igual oferta placebo de farinha de mandioca, durante duas semanas, para 40 pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de São Paulo. O peso corporal e os índices bioquímicos dos indivíduos que receberam o farelo de linhaça permaneceram estáveis. Porém, houve redução significativa das proteínas de fase aguda da inflamação (proteína C reativa e seroamilóide A); mostrando que o processo inflamatório exagerado nesses pacientes, pode ser controlado e possivelmente revertido por meio do consumo da semente.

Ação antiestrogênica

O primeiro efeito descrito do enterodiol e da enterolactona contra o câncer de mama foi o antiestrogênico. Devido à sua estrutura química, os fitoestrógenos competem com estrógenos endógenos pelos mesmos receptores, diminuindo assim o estímulo e a resposta do organismo a esses hormônios [60].

No útero, o estrógeno desencadeia a proliferação das células endometriais durante cada ciclo menstrual, seguida pela morte dessas células durante a menstruação. Do mesmo modo, durante cada ciclo, o estrogênio

normalmente dispara a proliferação de células mamárias. Num espaço de 40 anos, da puberdade à menopausa, centenas de ciclos de divisão celular e morte celular irão ocorrer. Estes ciclos repetidos de divisão celular induzidos pelo estrogênio tendem a aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de duas formas: o estrogênio pode estimular a divisão das células do útero ou da mama que já tenham mutações no DNA. O estrogênio aumenta a proliferação de células alteradas, o que pode, em última instância, levar ao desenvolvimento de câncer uterino ou mamário. Por isso, limitar a exposição ao estrogênio pode reduzir o risco de câncer [60].

É importante ressaltar que a exposição atual da população ao estrogênio é alta, pois substâncias com atividade estrogênica foram encontradas em diversos produtos, como por exemplo, o nonilfenol que é um antioxidante utilizado na fabricação de plásticos, detergentes, produtos de higiene, lubrificantes e espermicidas; e o bisfenol que é obtido a partir de policarbonato de plástico. Outros xenoestrógenos incluem o DDT (diclorodifeniltricloroetano), o metoxicloro, hidrocarbonetos aromáticos, bem como o comum atrazina que é largamente utilizado no cultivo de milho. Evidências apontam que os xenobióticos levam à excessiva proliferação celular, devido à carga total de estimuladores de receptor de estrogênio [61].

Além de competirem com o estrogênio pelo mesmo receptor, impedindo que grande quantidade deste seja captada pelas células alvo, os fitoestrógenos presentes na linhaça podem inibir várias enzimas envolvidas no metabolismo dos hormônios esteróides, tendo efeito na sua regulação e síntese, o que pode ocasionar a diminuição na produção destes [23,62].

Também há registros de que não só o estrogênio apresenta potencial carcinogênico, mas também os seus metabólitos. Neste ponto, as lignanas podem ter também um papel preventivo, como apontado em estudo com ratas em que a suplementação de lignanas provenientes da linhaça foi capaz de alterar os níveis séricos de dois metabólitos do estrogênio: (2-hidroxiestrona e 16-alfa-hidroxiestrona), relacionados com a etiologia do câncer [63]. Já os metabólitos de enterodiol e enterolactona têm ação quimiopreventiva por possuir ação fraca do estrogênio e ação antiestrogênica e suprimir o crescimento e proliferação de MCF-7, células mamárias cancerosas. Sendo assim, uma maior razão de metabólitos das lignanas é considerada quimiopreventiva contra o câncer de mama. Haggans *et al.* [63] demonstraram que o consumo diário de 10g de linhaça, por 2 ciclos menstruais, aumentou significativamente a razão destes metabólitos das lignanas em mulheres não menopausadas, e conseqüentemente diminuiu o risco de câncer de mama.

Além de diminuir a captação de estrógeno pelos receptores celulares e a produção e consequentemente a formação de metabólitos de estrógeno, as lignanas ainda podem aumentar a excreção destes. Para compreender o processo é preciso entender como as lignanas são excretadas: elas são absorvidas no intestino, conjugadas aos sais biliares no fígado e ao ácido glucurônico ou sulfato, e então são eliminadas pela vesícula biliar. Ao chegarem no intestino via ducto biliar, são desconjugadas pela ação da enzima beta-glucuronidase, presente no cólon, e em seguida, reabsorvidas. O mesmo processo ocorre para a eliminação do estrógeno, que para ser excretado, é conjugado e pode ser desconjugado pela mesma enzima para ser reabsorvido. Isso indica que quanto mais enterodiol e enterolactona forem eliminadas, menos estrógeno será reabsorvido, e mais será excretado, diminuindo, portanto, o risco de câncer estrógeno-dependente [64].

Conclusão

Diante do exposto, a semente de linhaça pode ser considerada uma grande aliada na prevenção de vários tipos de câncer, devido ao seu alto potencial antioxidante, além de conter compostos bioativos como ligninas, lignanas, vitamina E, e ω -3. Os prováveis mecanismos de ação destas substâncias envolvem: a) a ação antioxidante desempenhada pela atuação em conjunto das lignanas, ω -3 e Vitamina E; b) ação antimetabólica, que ocorre através da ação fitoquímica das lignanas em resposta à diminuição sistêmica do fator indutor da proliferação, o Fator de Crescimento Tipo Insulina 1 e regulação para baixo do Receptor para Fator de Crescimento da Epiderme; c) ação antiangiogênica, também realizada pelas lignanas, que induzem baixos índices locais do Fator de Crescimento da Epiderme Vascular; d) preservação da membrana basolateral, em resposta à melhora na proporção ω -3/ ω -6 e consequente diminuição da Via da Colagenase tipo-IV derivada do ácido araquidônico (sintetizado a partir do ω -6) o que dificulta o desprendimento da célula mutante em direção à circulação sistêmica vascular e linfática, um dos passos fundamentais para a metástase tumoral.

Faz-se necessário estimular a incorporação da linhaça e de seus produtos derivados na dieta da população brasileira, a fim de que possam ser usufruídos integralmente os benefícios de seu consumo. É oportuno ressaltar que nenhum alimento de forma isolada tem a capacidade de prevenir ou tratar qualquer tipo de doença, e que a adoção de hábitos de vida saudáveis, além da prática de atividade física são componentes indispensáveis para a manutenção da saúde. Além, obviamente, do cumprimento das prescrições de

toda equipe de saúde envolvida com os cuidados do paciente e tratamento da doença.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. [citado 2010 jun 5]. Disponível em URL: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322.
2. Jemal A, Ward E, Murray T, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro; 2003. [citado 2010 jun 7]. Disponível em URL: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2003/versaofinal.pdf>.
4. Thomson CA, Flatt SW, Rock CL, Ritenbaugh C, Newman V, Pierce JP. Increased fruit, vegetable and fiber intake and lower fat intake reported among women previously treated for invasive breast cancer. *J Am Diet Assoc* 2002;102:801-8.
5. Taipina MS, Fonts MAS, Cohen VH. Alimentos funcionais – nutracêuticos. *Hig Aliment* 2002;16(100):28-9.
6. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2002;277(11):8755-8.
7. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106(21):2747-57.
8. Greenwald P. Cancer prevention clinical trials. *J Clin Oncol* 2002;20(18S):14S-22S.
9. Padilha CP, Pinheiro RL. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol* 2004;50(3):251-60.
10. Neves FJ, Koifman RJ, Mattos IE. Mortalidade por câncer de cólon e reto e consumo alimentar em capitais brasileiras selecionadas. *Rev Bras Epidemiol* 2006;9(1):112-20.
11. Marchioni DML, Fisberg RM, Góis Filho JF, Kowalski LP, Carvalho MB, Abrahão M et al. Fatores dietéticos e câncer oral: estudo caso-controle na Região Metropolitana de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007;23(3):553-64.
12. Paschos GK, Yiannakouris N, Rallidis LS, Davies I, Griffin BA, Panagiotakos DB et al. Apolipoprotein E genotype in dyslipidemic patients and response of blood lipids and inflammatory markers to alpha-linolenic acid. *Angiology* 2005;56(1):49-60.
13. Villarreal M, Pino L, Hazbún J. Desarrollo de una formulación optimizada de mousse de linaza (*Linum usitatissimum*). *Arch Latinoam Nutr* 2006;56(2):181-91.
14. Dixon RA. Phytoestrogens. *Annu Rev Plant Biol* 2004;55:225-61.
15. Moraes FP, Colla LM. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios a saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia* 2006;3(2):99-112.
16. Lipilina E, Ganji V. Incorporation of ground flaxseed into bakery products and its effect on sensory and nutritional characteristics – a pilot study. *Journal of Foodservice* 2009;20:52-9.
17. Chen J, Hui E, Ip T, Thompson LU. Dietary Flaxseed Enhances the Inhibitory Effect of Tamoxifen on

- the Growth of Estrogen-Dependent Human Breast Cancer (MCF-7) in Nude Mice. *Clinic Canc Res* 2004;10:7703-11.
18. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory Home Page. Disponível em URL: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>
 19. Trucom C. A importância da linhaça na saúde. São Paulo: Alaúde; 2006
 20. Lichtenthaler AG. Efeito comparativo de dietas ricas em linhaça marrom e dourada no câncer de mama. [Dissertação]. São Paulo SP: Faculdade de Saúde Pública; 2009.
 21. Hutchins AM, Martini MC, Olson BA, Thomas W, Slavin JL. Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2001;39(1):58-65.
 22. Dai Q, Franke AA, Yu H, Shu X, Jin F, Hebert JR et al. urinary phytoestrogen excretion and breast cancer risk: evaluating potential effect modifiers endogenous estrogens and anthropometrics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:497-502.
 23. Cornwell T, Cohich W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004;65:995-1016.
 24. Ford JD, Huang KS, Wang HB, Davin LB, Lewis NG. Biosynthetic Pathway to the Cancer Chemopreventive Secoisolaricresinol Diglucoside-Hydroxymethyl Glutaryl Ester-Linked Lignan Oligomers in Flax (*Linum usitatissimum*) Seed. *J Nat Prod* 2001;64(11):1388-97.
 25. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76(6):1191-201.
 26. Lee P, Prasad K. Effects of flaxseed oil on serum lipids and atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;8(3):227-35.
 27. Bloedon LT, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk. *Nutr Rev* 2004;62(1):18-27.
 28. Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, Souza NE et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev Nutr* 2006;19(6):761-70.
 29. Whiting CV, Bland PW, Tarlton JF. Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Reduce Disease and Colonic Proinflammatory Cytokines in a Mouse Model of Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(4):340-9.
 30. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71:343-8.
 31. Kelley DS. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition* 2001;17:669-673.
 32. Garófalo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr* 2006;19(5):611-21.
 33. Morris D. Essential nutrients and other functional compounds in flaxseed. *Nutr Today* 2001;36:159-62.
 34. Maffei HVL. Chronic functional constipation: which supplementary fiber to choose? *J Pediatr* 2004;80(3):167-u8.
 35. Mello SS, Silveira BM, Stefanos FB, Tomio TA, Tischer CA. Efeito da goma arábica nas concentrações de colesterol hepático, sérico e fecal de ratos alimentados com semente de linhaça, óleo de linhaça e colesterol sintético. *Alim Nutr* 2008;19(2):133-44.
 36. Conforti FD, Cachaper KF. Effects of selected antioxidants on physical and sensory characteristics of yeast bread containing flaxseed meal. *J Consum Stud* 2009;33:89-93.
 37. Faintuch J, Schmidt VD, Horie LM, Barbeiro HV, Barbeiro DF, Soriano FG Ceconello I. Propriedades antiinflamatórias da farinha de linhaça em pacientes obesos. *Rev Bras Nutr Clin* 2006;21(4):273-7.
 38. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr* 2006;19(6):741-60.
 39. Bianchi MLP, Antunes LMG. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev Nutr* 1999;12(2):123-30.
 40. Fanhani APG, Ferreira MP. Agentes antioxidantes: seu papel na nutrição e saúde dos atletas. *Rev Saúde e Biol* 2006;1(2):33-41.
 41. Santos HS, Cruz WMS. A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. *Rev Bras Cancerol* 2001;47(3):303-8.
 42. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quím Nova* 2006;29(1):113-23.
 43. Bommareddy A, Arasada BL, Mathees DP, Dwivedi C. Chemopreventive effects of dietary flaxseed on colon tumor development. *Nutr Cancer* 2006;54(2):216-22.
 44. Govington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Phys* 2004;70(1):133-40.
 45. Cerqueira FM, Medeiros MHG, Augusto O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Quím Nova* 2007;30(2):441-9.
 46. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Alt Med Rev* 1999;4:304-29.
 47. Finley JW, Davis CD, Feng Y. Selenium from high Selenium broccoli protects rats from colon cancer. *J Nutr* 2000;130:2384-9.
 48. Ferrari CKB, Torres EAFS. Novos compostos dietéticos com propriedades anticarcinogênicas. *Rev Bras Cancerol* 2002;48(3):375-82.
 49. Amorim AG, Tirapegui J. Efeito da deficiência dietética de magnésio no metabolismo oxidativo de tecidos de ratos submetidos a protocolo de treinamento periodizado. [Dissertação] São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007. 137p.
 50. Filippin LI, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM. Influência de processos redox na resposta inflamatória da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2008;48(1):17-24.
 51. Rickard SE, Yuan YV, Chen J, Thompson LU. Dose effects of flaxseed and its lignans on N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced mammary tumorigenesis in rats. *Nutr Cancer* 2000;35(1):50-7.
 52. Chen J, Stavro M, Thompson LU. Dietary flaxseed enhances the inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) in nude mice. *Clin Cancer Res* 2004;10:7703-11.

53. Dabrosin C, Chen J, Wang L, Thompson LU. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett* 2002;185:31-7.
54. Jungstrom BM, Thompson LU, Dabrosin C. Flaxseed and its lignans inhibit estradiol-induced growth, angiogenesis, and secretion of vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13(3):1061-7.
55. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and Cancer. *Toxicol Pathol* 2002;420(19/26):860-8.
56. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001;17(4):438-42.
57. Cohen J, Lefor AT. Nutrition support and cancer. *Nutrition* 2001;17:698-9.
58. Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognized source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2003;4(4):224-32.
59. Robert O. Practical applications of fish oil (w-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Pract* 2005;18:28-36.
60. Ganry O. Phytoestrogen and breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:519-22.
61. Lord RS, Bongiovanni B, Bralley AJ. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. *Alt Med* 2002;7(2):112-29.
62. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:364-73.
63. Haggans CJ, Travelli EJ, Thomas W, Martini MC, Slavin JL. The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:719-25.
64. Jenab M, Thompson, LU. The influence of flaxseed and lignans on colon carcinogenesis and β -glucuronidase activity. *Carcinogenesis* 1996;17(6):1343-8.