

Nutrição e Carcinoma da Próstata

Inês Tomada Marques*, Francisco Pina**, Nuno Tomada**, Mário Reis**

*Nutricionista

**Serviço de Urologia, Hospital de S. João, Porto

Correspondência: Inês Tomada Marques
CLIGEST, Clínica de Especialidades e Gestão Médica, Lda.
Rua de Camões, 501 – 4000-147 PORTO
E-mail: InesTomada@sapo.pt

Resumo

O Carcinoma da Próstata (CaP) é o tumor maligno não-cutâneo mais frequente dos homens nos países ocidentais. Dos diversos factores de risco estudados, a alimentação parece ser um dos factores com grande impacto no desenvolvimento e progressão do CaP. Os autores realizaram uma revisão dos conhecimentos actuais sobre a relação entre a alimentação e o CaP. Estudos epidemiológicos, laboratoriais e clínicos indicam que a dieta desempenha um papel preponderante na epidemiologia do CaP do Ocidente. Diversos constituintes alimentares com influência na carcinogénese prostática têm sido propostos, nomeadamente as gorduras, os frutos e os vegetais, os antioxidantes e vários micronutrientes. No entanto o seu papel específico na promoção ou prevenção do CaP permanece controverso.

Palavras-Chave: carcinoma da próstata, fitoestrogénios, nutrição

Abstract

Prostate cancer (PC) is the more frequent non-cutaneous malignant tumour in men in western countries. Of the several risks factors studied, nutrition seems to be the risk factor with greater impact in the development and progression of PC. The authors present a revision of the actual knowledge about the relation between nutrition and PC. Epidemiologic, laboratorial and clinical studies suggest that diet has an important paper in epidemiology of PC. Several food constituents with influence in prostate carcinogenesis had been proposed, namely fats, fruits and vegetables, antioxidants and several micronutrients. Nevertheless, their specific paper in PC promotion or prevention still controverso.

Key words: Prostate cancer, phytoestrogens, nutrition

Introdução

O Cancro da Próstata (CaP) tem uma incidência elevada na maioria dos países ocidentais^(1,3), sendo a segunda causa de morte por cancro nos homens^(1,3,4).

Na União Europeia estima-se que sejam diagnosticados 85.000 novos casos de CaP por ano⁽⁵⁾. A prevalência em 1993 era de cerca de 942.000 casos em todo o mundo. Calcula-se que no ano 2007 seja atingido 1,6 milhões de casos para um crescimento anual populacional de 3,8% (WHO 1992)⁽⁶⁾. O CaP é actualmente um dos tumores mais frequentemente diagnosticados no Ocidente, com uma taxa de incidência total que apresenta um aumento anual de 2-3%⁽⁷⁾.

Estudos realizados apontam para um risco de 13% de um recém-nascido masculino desenvolver CaP ao longo da vida e para o facto de cerca de 3% da população masculina com mais de 55 anos poder vir a falecer desta doença⁽⁸⁾. Apesar das campanhas de rastreio ou de diagnóstico precoce da doença, 50 a 70% dos doentes podem apresentar doença localmente avançada e/ou metastática aquando do diagnóstico⁽⁹⁾.

Walsh⁽¹⁰⁾ define formas possíveis para reduzir a mortalidade por CaP: prevenção primária; prevenção secundária, melhorando o diagnóstico precoce e desenvolvendo processos de cura eficazes para a doença localizada, com morbilidade aceitável; prevenção terciária, desenvolvendo novos métodos de tratamento da doença avançada ou de neoplasia androgénio-insensível.

Recentemente, tem sido dada maior atenção à prevenção. Estudos epidemiológicos e laboratoriais indicam que a dieta de tipo Ocidental está associada ao aumento da incidência de CaP^(3,11). Uma dieta rica em gordura saturada e carnes vermelhas, e pobre em fibras, pode ter significado clínico elevado na promoção e progressão do tumor⁽¹¹⁾. Seria então vantajoso a adopção de regimes alimentares pobres em gordura e proteína animal, ricos em vegetais, cereais, legumes e frutos, assim como a utilização de suplementos vitamínicos e antioxidantes⁽¹⁰⁾.

Factores de risco

Apesar dos esforços para conhecer a patogenia do CaP, a origem e os factores que promovem a sua progressão não estão bem estabelecidos^(2,9). No en-

tanto, existe evidência de que o CaP se desenvolve como resultado quer de factores genéticos quer de ambientais^(2,9), donde se destacam os factores nutricionais e dietéticos.

No que respeita aos factores genéticos, diversos estudos caso-controlo verificaram a existência de CaP em grupos familiares, sugerindo que alguns tumores da próstata possam ser hereditários. Sabe-se que nos grupos familiares em que a carga genética é evidente, isto é, homens com 2 ou mais parentes em 1º grau atingidos pela doença, o risco de CaP aumenta para 5 ou 11 vezes, respectivamente, em relação à população geral^(2,9). Nestes indivíduos, o desenvolvimento da doença ocorre mais precocemente e de forma mais agressiva⁽¹²⁾. Análises de segregação populacional sugeriram que a existência de grupos familiares com CaP pode provavelmente ser explicada pela herança de um raro alelo autossómico-dominante (frequência na população=0.003). Os portadores deste alelo mutante apresentam um risco cumulativo de 88% de desenvolver um CaP, comparativamente a um risco de 5% nos não portadores⁽¹³⁾. Embora se acredite que cerca de 10% dos CaP são devidos a genes raros altamente penetrantes, é mais provável que múltiplos genes comuns e pouco penetrantes possam contribuir para o desenvolvimento do CaP. Estes genes podem aumentar a predisposição para o CaP através da modulação da resposta do hospedeiro a determinados factores ambientais ou através da interacção com outros genes⁽²⁾.

Existem diferenças geográficas e raciais na incidência e mortalidade do CaP. A mais alta incidência foi verificada nos EUA^(3,5,11,12), principalmente entre a população afroamericana^(3,14) (duas vezes superior à da população branca)⁽⁷⁾, e no Norte da Europa⁽⁵⁾, nomeadamente nos Países Nórdicos⁽¹⁵⁾. As incidências mais baixas têm sido verificadas no Japão e na China⁽³⁾, e nos países do Sul e do Leste da Europa⁽¹⁵⁾. Em Portugal, segundo os dados de 1990, relativos à região Norte, o CaP apresentava uma taxa de incidência que o situava em 6ª posição entre todas as formas de cancro registadas. Contudo, a incidência evidenciava uma subida brusca a partir dos 69 anos ultrapassando todas as outras formas de cancro no sexo masculino, tornando-se o 2º com maior expressão em homens com idade igual ou superior a 70 anos⁽¹⁶⁾.

Um aspecto importante é o facto de que quando os habitantes de uma região de baixa incidência migram para uma de alta incidência (por exemplo, do

Japão para os EUA), o risco aumenta significativamente em relação à da sua população de origem⁽³⁻⁵⁾.

A incidência do CaP aumenta mais rapidamente com a idade do que qualquer outra forma de cancro; sendo raro antes da 4ª década, 85% dos casos aparecem em homens com mais de 65 anos⁽¹⁵⁾.

A alimentação é, aparentemente, um dos factores de risco com maior impacto no desenvolvimento e progressão do CaP^(3,4). Parece haver uma certa relação entre os hábitos alimentares e as marcadas diferenças na incidência do CaP entre os mundos oriental e ocidental. A probabilidade da dieta ser um dos factores mais importantes na etiologia do CaP é apoiada por diversos estudos epidemiológicos. Sabe-se que gorduras e produtos de origem animal constituem mais de 40% da ingestão calórica total em grande parte da população americana. Nos países orientais, cuja dieta é em geral pobre nestes alimentos, mas rica em alimentos vegetais e fibras, a mortalidade em consequência da doença é significativamente mais baixa⁽¹⁷⁾. No Japão, país que apresenta uma das mais baixas incidências de CaP no mundo, tem-se vindo a observar um crescimento destas taxas paralelamente às profundas alterações no padrão alimentar^(7,18). Estudos de populações migrantes demonstraram que a taxa de incidência de CaP aumenta cerca de 10 vezes nos Japoneses emigrados no Havai⁽¹⁹⁾.

Nos países Mediterrânicos verifica-se uma menor incidência de CaP, o que em parte pode ser devido a factores alimentares protectores presentes na dieta mediterrânica tradicional. Esta dieta caracteriza-se pelo consumo abundante de alimentos de origem vegetal, ingestão moderada de carnes vermelhas e elevada de azeite. Este último parece ser mais benéfico contra o cancro que as outras gorduras de adição. Assim, podem estar em causa constituintes dietéticos capazes de atrasar ou inibir o processo de carcinogénese. A adopção da dieta mediterrânica pela população poderá constituir um meio de prevenção^(17,19).

Factores Nutricionais com impacto no Carcinoma da Próstata

Gordura alimentar

O papel da dieta na cascata de eventos que levam ao desenvolvimento do CaP tem despertado a atenção de muitos investigadores, especialmente no

que concerne às gorduras⁽²⁰⁾. Estudos epidemiológicos sugerem que a ingestão elevada de gorduras constitui um factor de risco importante^(3,5,2).

Têm sido colocadas várias hipóteses que relacionam o risco de CaP com dietas ricas em gorduras, a partir de observações da distribuição internacional da mortalidade por cancro prostático⁽¹⁷⁾. Diversos estudos confirmaram esta hipótese, concluindo da relação entre CaP avançado e consumo excessivo de gorduras, principalmente gorduras saturadas, monossaturadas e ácido linoleico^(17,2,22). Não foi encontrada relação para a gordura vegetal, gorduras de peixe, nem para os derivados do leite, com excepção da manteiga⁽¹⁷⁾.

Apesar do CaP ser relativamente raro na China, nos últimos anos tem-se verificado um aumento da sua incidência. Nesta população verificou-se que a alimentação de indivíduos com CaP diagnosticado era mais rica em gordura total, gordura saturada e insaturada, e alimentos de origem animal em relação à do grupo controlo. Estes dados sugerem a associação da gordura alimentar, quer saturada quer insaturada, com o aumento do risco de CaP numa população de baixo risco⁽²³⁾.

No estudo de Kamal Hanash e col.⁽²¹⁾, verificou-se que a incidência de CaP na Arábia Saudita é uma das mais baixas do mundo, apesar da dieta desta população ser rica em gordura saturada, principalmente proveniente de carnes vermelhas. Este facto poderá ser atribuído não só a factores genéticos, raciais, ambientais e hormonais, mas também alimentares. Esta população ingere quantidades elevadas de alimentos ricos em nutrientes protectores, tais como cereais, tomate, chá, frutos e vegetais, os quais podem contrabalançar os efeitos deletérios da dieta rica em gordura saturada. No entanto, os autores advertem para a necessidade de novos estudos que confirmem estas observações.

Os ácidos gordos (AG) alimentares podem estar envolvidos na carcinogénese prostática e na progressão clínica da doença⁽³⁾. O papel dos AG específicos na ocorrência dos tumores da próstata é biologicamente plausível. O ácido linoleico (18:2 ω 6) e o ácido linolénico (18:3 ω 3) são precursores da produção de eicosanóides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos). Alguns eicosanóides têm sido relacionados com o desenvolvimento de tumores, ao nível da proliferação celular, da resposta imunológica, da invasão tecidual e da metastização⁽²⁴⁾, bem como

com a alteração da fluidez transmembrana, o que afecta os receptores da superfície celular e as interacções entre células⁽³⁾. Outro mecanismo que pode explicar o efeito dos AG na carcinogénese é a formação de radicais livres aquando da sua oxidação. Verificou-se *in vitro*, que o ácido linoleico estimula o crescimento de algumas células prostáticas, enquanto que o ácido linolénico as inibe. Tem sido referido que os ácidos docosahexanóico (DHA) e eicosapentanóico (EPA) possuem efeitos inibidores do crescimento; mas também se verificou que perante baixas concentrações de EPA, há estimulação da promoção do tumor⁽²⁴⁾.

Num estudo onde se pretendia correlacionar a ingestão referida de AG com as suas concentrações no tecido prostático, através da análise de um questionário de frequência alimentar semiquantitativo e da análise de tecidos prostáticos por cromatografia gasosa, não se verificou qualquer correlação, com excepção do ácido linoleico. Os autores concluíram que a quantificação dos AG no tecido prostático pode fornecer uma alternativa fisiológica para avaliar a exposição a estes compostos⁽²⁵⁾.

Os AG presentes no peixe inibem o crescimento das células do CaP *in vitro* e *in vivo*. Apesar dos estudos epidemiológicos que relacionam o consumo de peixe e risco de CaP serem escassos, alguns apontam para uma correlação inversa entre os AG oriundos do consumo de peixe e o CaP⁽²⁶⁾.

Apenas o consumo de peixes ricos em AG ω -3 parece ser passível de diminuir o risco de CaP. Os resultados de um estudo realizado em 16 regiões da Europa, pelo *European Prospective Investigation into Cancer* (EPIC), demonstraram que as concentrações plasmáticas de EPA eram 3 a 4 vezes superiores nos indivíduos suecos e dinamarqueses, os quais ingerem elevadas quantidades de peixe gordo (ex. salmão, arenque e cavala). O EPA compete com o ácido araquidónico (AA) como substrato das ciclo-oxigenases, pelo que elevadas concentrações do primeiro podem conduzir a importantes alterações nas concentrações relativas das prostaglandinas envolvidas no crescimento tumoral. Terry et al.⁽²⁶⁾, avaliaram na população sueca os efeitos do consumo de peixe gordo no risco de CaP. Verificaram que a proporção aumentada de peixe na dieta estava associada a uma menor incidência de CaP. Este estudo veio reforçar a hipótese de que a ingestão de peixes gordos diminui o risco deste carcinoma, possivelmente através da inibição da biossíntese do eicosanóide derivado do AA.

A alimentação pode alterar o perfil das hormonas esteróides e, desse modo, modificar o risco de CaP ao longo da vida. O modelo de alguns investigadores sugere que as influências hormonais mediadas pela dieta exercem inicialmente um efeito *in utero*. Especularam que níveis elevados de testosterona durante a gestação podem contribuir para elevadas taxas de CaP na prole masculina. Uma dieta rica em gordura durante a infância pode conduzir à puberdade precoce e a uma exposição prolongada à testosterona. Por outro lado, durante a adolescência a testosterona poderia dar início ao desenvolvimento do tumor. Nos primeiros anos de vida, especialmente durante a puberdade, quando se verifica um aumento abrupto e maciço da produção de hormonas esteróides pelos testículos, as células prostáticas poderiam sofrer transformação maligna e proliferar⁽²⁷⁾. Um dos mecanismos propostos, é o aumento dos níveis de testosterona perante uma ingestão elevada de gordura, o que eventualmente pode conduzir ao aumento da divisão celular, activação de proto-oncogenes e desactivação de genes supressores de tumores⁽²⁴⁾.

Em suma, **uma dieta rica em gordura provavelmente aumenta o risco de desenvolvimento de CaP**. A evidência sugere que uma dieta pobre em gorduras, particularmente em gorduras saturadas, pode ser benéfica na redução do risco do CaP⁽²⁾. Contudo, a forma como a redução da ingestão de gordura em doentes com CaP pode prevenir a progressão do cancro está ainda actualmente em estudo⁽³⁾.

Fibras alimentares, Fitoestrogénios e Proteína de Soja

A dieta tradicional asiática é rica em alimentos de origem vegetal, nomeadamente feijão, soja, lentilhas e grão-de-bico, sendo estes considerados como a maior fonte alimentar de fibra^(15, 28). Embora se tenha verificado que indivíduos vegetarianos apresentam menor risco de CaP em relação a indivíduos controlo⁽²⁹⁾, o papel exacto das fibras alimentares ainda não foi determinado, pois os alimentos de origem vegetal também possuem efeitos antioxidantes. Uma vez que se demonstrou que o teor de fibra ingerido pode influenciar os níveis circulantes de testosterona e estradiol, as fibras alimentares podem afectar a patobiologia do CaP através da alteração dos níveis de esteróides sexuais, os quais podem fazer variar a sua progressão⁽³⁾.

Os maiores benefícios da ingestão de alimentos de origem vegetal parecem ter origem em compostos não-nutrientes, os fitoestrogénios, os quais apresentam alguns efeitos estrogénicos nas células. Existem três classes: lignans, flavonóides e isoflavonóides. Os primeiros encontram-se nos cereais, grãos, frutos e vegetais⁽³⁰⁾. Os lignans, depois de metabolizados pela microflora intestinal, aumentam no plasma sanguíneo constituintes tais como as enterolactonas e o enterodiol. A apigenina e o kaempferol são considerados os flavonóides mais importantes, encontrando-se também nos frutos e vegetais. O tofu e a soja são a maior fonte de isoflavonóides, donde se destacam a genisteína e a daizeína, as quais se julga serem benéficas na prevenção e tratamento do CaP^(14, 29, 31).

Os fitoestrogénios podem interferir no metabolismo e biodisponibilidade dos esteróides, e inibir algumas enzimas cruciais para a proliferação celular⁽²⁹⁾. As semelhanças da estrutura química da daizeína, genisteína, outros estrogénios alimentares não-esteróides fracos, e os estrogénios fisiológicos, tais como o 17 β -estradiol, podem explicar os efeitos estrogénicos destes compostos⁽³⁰⁾. Alguns estudos referem que um dos mecanismos pelos quais os isoflavonóides exercem efeitos antiestrogénicos é a competição com os estrogénios endógenos para os seus receptores^(30, 31), não provocando uma resposta estrogénica completa. Assim, estes compostos podem ter influência significativa na formação ou progressão de tumores hormono-sensíveis, tais como os da mama e da próstata⁽³⁰⁾. Se estes podem inibir a carcinogénese prostática, ainda é controverso, mas o certo é que exercem determinadas influências na biologia celular, que **sugerem que os fitoestrogénios possam ser protectores do CaP**^(15, 28). (Tabela 1)

- Agonismo e antagonismo dos efeitos estrogénicos
- Inibição da 5 α -reductase
- Inibição de enzima aromatase
- Inibição das proteínocinasas específicas da tirosina
- Inibição da angiogénese
- Actividade antioxidante
- Inibição das topoisomerases
- Inibição de crescimento de tumores (experimentais)

Tabela 1 - Propriedades biológicas dos fitoestrogénios

Tem sido atribuído um papel importante à proteína da soja na prevenção do CaP^(20, 31). Os seus

efeitos benéficos devem-se à presença de isoflavonóides em teores significativos⁽³⁾. Sabe-se que um dos isoflavonóides presentes nesta proteína, a genisteína, inibe o crescimento das células do CaP humano^(3, 7, 22), quer sejam ou não dependentes de androgénios, através da redução da proliferação celular e da angiogénese, e da indução da apoptose *in vitro*^(3, 30, 31). *In vitro*, a genisteína inibe a actividade metastática das células do CaP, independentemente da inibição do crescimento celular⁽³¹⁾.

Apesar da **evidência dos efeitos benéficos da proteína da soja na terapia adjuvante do CaP**, as doses óptimas e efectivas são desconhecidas⁽³⁾.

Num estudo realizado por Jacobsen et al.⁽³²⁾, na Califórnia, em indivíduos da Igreja Adventista do Sétimo Dia, verificou-se que os homens que consumiam leite de soja apresentavam uma incidência de CaP 70% inferior aos que não consumiam este tipo de leite. Os autores advertem para o facto dos resultados deste estudo poderem ter sido afectados por factores confusionais na dieta, e alertam para a necessidade de estudos que estabeleçam definitivamente o papel da soja como agente protector do CaP.

Chá verde

O chá verde é uma infusão aquosa de folhas secas não fermentadas da planta *Camellia sinensis*. Mais de 30% do seu peso seco é um conjunto de compostos polifenólicos, a maioria flavonóis, designados por catequinas, donde se destaca a epigalocatequina-3-galato (EGCG)⁽³³⁾. Ahmad et al.⁽³⁴⁾, verificaram que este composto inibe o crescimento e induz a apoptose em muitas células humanas malignas, incluindo as da próstata. Gupta et al.⁽³⁵⁾, verificaram também que a EGCG inibe a actividade da ornitina descarboxilase, uma enzima associada à proliferação do CaP.

Estudos laboratoriais recentes, demonstraram que os efeitos da EGCG em combinação com a genisteína da soja, exibem efeitos sinérgicos significativos na inibição do crescimento das células do CaP. A peculiaridade do chá verde reside na sua especificidade em matar as células malignas sem prejuízo das normais⁽³³⁾.

Pelo menos dois estudos epidemiológicos demonstraram que **indivíduos que consumiam chá verde regularmente apresentavam baixa incidência de CaP**. Uma das razões que levou a

considerar o chá verde como possível protector, partiu da observação das populações chinesa e japonesa, as quais o consomem regularmente⁽³³⁾.

Micronutrientes

a) Antioxidantes: Selénio e Vitamina E

Estudos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais têm gradualmente suportado o conceito da interacção entre o sistema de defesa antioxidante do hospedeiro e os antioxidantes alimentares na prevenção do CaP⁽³⁶⁾.

Diversos trabalhos **sugerem que a ingestão elevada de selénio (Se) reduz o risco de CaP**. Existe uma grande variação na concentração de Se no solo e, por conseguinte, nos alimentos. Os níveis séricos deste elemento em indivíduos residentes em áreas com muito Se podem ser eficazes para inibir o crescimento das células tumorais *in vivo*, o que pode ser responsável por alguma variação geográfica na mortalidade por CaP. O mecanismo de acção do Se não é totalmente compreendido, pensando-se que actue como antioxidante⁽³⁾.

Clark et al.⁽³⁷⁾, detectaram uma redução de 50% na mortalidade total por cancro e uma diminuição da incidência de CaP em homens suplementados em Se *versus* placebo. Van der Brandt et al.⁽³⁸⁾, ao correlacionarem o risco relativo de CaP e a concentração de Se nas unhas dos pés, como marcador da ingestão prolongada deste oligoelemento, verificaram uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de CaP nos indivíduos com concentrações elevadas de Se. Encontram-se em curso estudos com o objectivo de confirmar estes resultados.

Vários estudos têm comprovado o efeito antioxidante, anti-mutagénico e imunomodulador da vitamina E, inibindo a ocorrência e progressão de lesões celulares^(15,17,28). Alguns trabalhos **demonstraram uma associação entre a ingestão de vitamina E e diminuição do risco de CaP**, pelo que se pensa que esta vitamina possa ser promissora na prevenção desta neoplasia. A vitamina E não é uma entidade única, mas sim um grupo de compostos denominados tocoferóis e tocotrienóis, sendo o α -tocoferol a forma natural mais abundante. Em alguns estudos, as baixas concentrações séricas de α -tocoferol têm sido associadas ao aumento do risco de CaP⁽³⁹⁾. O potencial do α -tocoferol na inibição do crescimento do CaP em roedores foi recentemente demonstrado,

mas apenas naqueles que simultaneamente consumiam uma dieta rica em gordura⁽³⁶⁾. Sigounas et al.⁽⁴⁰⁾, verificaram que a vitamina E *in vitro* apresenta efeitos proapoptóticos e antiproliferativos nas células do CaP.

No *Prospective Basel Study* desenvolvido na Suíça, verificou-se que baixos níveis de vitamina E se associavam significativamente com uma maior mortalidade por CaP apenas entre fumadores⁽⁴¹⁾.

O *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Trial* tinha como objectivo avaliar os efeitos da vitamina E e do β -caroteno no carcinoma do pulmão, em homens fumadores. Embora não fosse este o objectivo do estudo, verificou-se uma redução de 36% na incidência e de 41% na mortalidade total por CaP nos indivíduos suplementados com vitamina E⁽⁴²⁾.

b) Vitamina A, Carotenóides, e Licopeno

A vitamina A é essencial para a normal proliferação epitelial e diferenciação celular, tem efeitos antioxidantes e imunomoduladores. Fortes evidências **sugerem que uma dieta rica em β -carotenos (precursores da vitamina A) seja considerada protectora contra o aparecimento de CaP**. Por outro lado, a ingestão de vitamina A de origem animal parece aumentar o risco de CaP^(15,28).

As recomendações em relação à suplementação em β -caroteno para a prevenção do CaP devem ser feitas cautelosamente. O aumento do risco de carcinoma do pulmão e da taxa de enfarte do miocárdio em indivíduos suplementados com β -caroteno e α -tocoferol, respectivamente, verificadas no *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Trial*, enfatizam a importância de recomendações baseadas na evidência⁽³⁶⁾.

Num estudo caso-controlo realizado em Atenas - Grécia, verificou-se que o consumo de lacticínios, manteiga e óleos de sementes estava positivamente relacionado com esta neoplasia, enquanto que a ingestão de tomate cru e cozinhado se relacionava negativamente. Os autores deste estudo deduziram que **a incidência do CaP poderia ser reduzida em cerca de dois-terços se a população aumentasse o consumo de tomate e reduziu a ingestão de lacticínios**⁽⁴³⁾. Outros resultados referem que a fracção não-gorda do leite está relacionada com o aumento do risco CaP, supostamente devido ao cálcio⁽⁴⁴⁾, e que a ingestão de tomate e de produtos que o contenham o reduz, provavelmente devido ao

carotenóide licopeno^(36, 44, 46). Em alguns estudos foi encontrada relação entre o risco de CaP e ingestão de tomate cozinhado, mas não para o tomate cru. Pensa-se que esta diferença ocorra devido ao aumento da biodisponibilidade do licopeno (e talvez de outros fitoquímicos presentes no tomate) através do processamento. Calculou-se que se a ingestão de tomate cozinhado aumentar de 8 para 16 vezes por mês, o risco de CaP diminui 15%⁽⁴⁵⁾.

Miller et al.⁽⁴⁵⁾, recentemente estudaram o tipo de dieta de 894 homens inicialmente livres de neoplasia. Nesta população, o consumo de produtos derivados do tomate estava associado à diminuição do risco de CaP. Giovannucci e al.⁽⁴⁶⁾, verificaram que uma elevada ingestão de licopeno estava associada a uma redução de 21% no risco de CaP.

Tal como outros carotenóides, sabe-se que o licopeno está presente na próstata em concentrações significativas, e inibe o crescimento de culturas de células do CaP. Estudos recentes, sugerem que homens com elevadas concentrações sanguíneas de licopeno apresentam baixo risco de CaP. Pensa-se que os efeitos biológicos deste composto sejam devidos às suas propriedades antioxidantes^(3, 36).

c) Vitamina D

A acção da vitamina D, classicamente, tem sido associada ao metabolismo ósseo e mineral. Os metabolitos desta vitamina induzem a diferenciação e/ou inibem a proliferação celular de diversas células malignas, incluindo as do CaP. Estudos epidemiológicos evidenciam uma correlação entre o risco deste carcinoma e situações em que os níveis de vitamina D estão diminuídos⁽⁴⁷⁾. O calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3), metabolito activo da vitamina D, inibe o crescimento de culturas das células de CaP humano, mas o mecanismo subjacente ainda não foi definido⁽⁴⁸⁾. Há referências que sugerem que o calcitriol altera a progressão do ciclo celular e pode dar início à apoptose. Dados os efeitos colaterais *in vivo* da administração da vitamina D, acima dos níveis fisiológicos, tais como a hipercalcemia, têm sido desenvolvidos análogos do calcitriol, cujos efeitos antiproliferativos são mais potentes e menos calcémicos. Apesar de ser necessária mais investigação nesta área, **diversos estudos sugerem que o calcitriol pode ser útil como agente preventivo ou terapêutico do CaP**⁽⁴⁷⁾.

Giovannucci⁽⁴⁸⁾ sugere que a diminuição da forma biologicamente activa da vitamina D e o risco aumen-

tado de CaP, possam estar relacionados com o consumo elevado de produtos lácteos e carne. A ingestão elevada de cálcio e fósforo, provenientes dos produtos lácteos, diminui os níveis circulantes de vitamina D, e os aminoácidos sulfurados oriundos da proteína animal ao diminuir o pH sanguíneo, suprimem a produção dessa vitamina.

A hipótese de que a progressão do CaP pode ser acelerada pela deficiência em vitamina D, baseia-se na observação do risco aumentado apresentado pela população afro-americana que tem a principal fonte de vitamina D severamente inibida pela melanina cutânea^(15, 17, 28). Schwartz e Hulka⁽⁴⁹⁾ hipotetizaram que a elevada incidência de CaP em países como a Suécia e a Dinamarca pode estar relacionado com os baixos níveis de vitamina D resultantes da diminuída exposição aos raios ultravioleta.

d) Zinco

A próstata humana acumula os níveis mais elevados de zinco (Zn) em relação a qualquer outro tecido mole do organismo. Pensa-se que este oligoelemento seja importante na reprodução e que actue como agente antibacteriano na próstata. Verificou-se que os teores de Zn nas células do CaP se encontram francamente diminuídos em relação aos dos outros tecidos do organismo, o que pode reflectir a natureza indiferenciada das células do CaP. Liang et al.⁽⁵⁰⁾, verificaram uma inibição marcada do crescimento celular das células do CaP quando incubadas com níveis fisiológicos de Zn, e que estes efeitos inibitórios se correlacionavam com a acumulação celular de Zn. Os resultados deste trabalho sugerem que este elemento inibe o crescimento das células do CaP humano, possivelmente devido à indução da interrupção do ciclo celular e apoptose. É necessária mais investigação no sentido de saber qual o mecanismo exacto pelo qual o Zn exerce este efeito.

Bebidas alcoólicas

Schuurman e col.⁽⁵¹⁾ desenvolveram um estudo cujo objectivo era avaliar a relação existente entre o consumo de bebidas alcoólicas e incidência de CaP. Os autores não encontraram relação entre o consumo total de álcool, ingestão de cerveja ou de licor, e risco de CaP. Foi encontrada uma maior associação, embora não estatisticamente significativa, em relação ao vinho branco. Os autores concluíram que o

consumo de álcool não tem um papel importante na etiologia do CaP. No entanto, para tipos específicos de bebidas alcoólicas, particularmente o vinho tinto, parece haver uma associação positiva, a qual requer maior investigação.

Segundo Breslow and col.⁽⁵²⁾, a ingestão de bebidas alcoólicas ao provocar um aumento da produção de estrogénios e ao diminuir os níveis de testosterona pode ser considerada um factor preventivo na diminuição do risco de CaP.

Obesidade, Ingestão Hipercalórica e Índice de Massa Corporal

A obesidade tem sido associada a diversos tipos de cancros, incluindo os androgénio-sensíveis. Indivíduos com obesidade tipo andróide (deposição de gordura abdominal) podem revelar alterações do metabolismo dos esteróides sexuais, o que conduz a níveis elevados de estradiol livre e níveis reduzidos da proteína de transporte das hormonas sexuais (SHBG)⁽⁹⁾.

Os estudos em que obesidade e risco de CaP são relacionados têm apresentado resultados inconsistentes. vonHafe e al.⁽⁵³⁾, realizaram um estudo caso-controlo visando avaliar a relação entre a distribuição visceral da gordura, através de tomografia axial computadorizada, e o risco de CaP. Neste estudo, os autores demonstraram pela primeira vez que a acumulação de gordura visceral constitui um factor de risco para o CaP, mediada provavelmente por citocinas como o TNF- α e IGF-1, e androgénios, todos segregados pelo adipócito visceral.

Especula-se que a ingestão calórica excessiva, aliada a uma actividade sedentária, possa ser um factor associado ao aumento do risco de CaP. Partindo deste pressuposto, Mukherjee e col.⁽⁵⁴⁾, investigaram no rato os efeitos da ingestão calórica no crescimento de tumores da próstata. Os resultados vieram a confirmar a hipótese de que a restrição calórica reduz a proliferação das células malignas através da inibição da angiogénese tumoral. Os autores concluíram também que o teor de gordura alimentar não influencia o crescimento do tumor na presença de restrição calórica.

O Índice de Massa Corporal (IMC) tem ganho importância como um possível factor de risco e pode mesmo representar um elevado impacto negativo na mortalidade por CaP. Verificou-se que homens obesos apresentavam um risco significativamente superior de morrer de CaP quando comparados com

indivíduos normoponderais. Sabe-se que a restrição calórica pode diminuir a proliferação celular, e a estimulação e concentração de factores de crescimento, pelo que o excesso calórico, junto com a grande libertação de hormonas e factores de crescimento pode também contribuir para este risco⁽²²⁾.

Perspectivas Futuras

Os factores ambientais, particularmente a dieta, desempenham uma acção importante na epidemiologia do CaP. Têm sido propostos diversos constituintes alimentares com influência na carcinogénese prostática, nomeadamente a gordura, frutos e vegetais, antioxidantes e vários micronutrientes, mas o papel específico destes compostos na promoção ou prevenção do CaP permanece controverso, não existindo nenhum estudo capaz de demonstrar claramente uma relação de causa-efeito.

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, o aumento nas taxas de incidência e de mortalidade impõem a aplicação de estratégias alternativas para esta doença. De todas as influências ambientais, a incorporação de determinados alimentos na dieta em detrimento de outros, poderá ser um dos factores de risco mais importante.

O CaP pode ser sensível à dieta mesmo após o desenvolvimento de metástases⁽¹¹⁾. A intervenção nutricional no sentido de prevenir a progressão e recorrência de CaP após tratamento definitivo, postas em prática na América do Norte e em algumas regiões da Europa, incluíram uma dieta pobre em gordura. Outros cuidados preventivos foram recomendados, tais como dieta vegetariana, rica em soja, frutos, vegetais, fibras, chá, zinco, selénio, vitaminas C, D e E, licopeno e fitoestrogénios⁽²¹⁾.

O desenvolvimento de campanhas de sensibilização da população no sentido de modificar os seus hábitos alimentares, que à luz dos conhecimentos actuais são considerados prováveis factores de risco, poderá ser uma maneira útil e relativamente económica de prevenir esta neoplasia ou nas situações em que está instalada, diminuir a sua progressão e, em consequência, a mortalidade. Uma vez que o CaP é, com frequência, de evolução lenta comparativamente a outras neoplasias, a intervenção nutricional poderá poupar os doentes aos efeitos tóxicos de vários tratamentos, e assim apresentar um grande impacto na qualidade de vida dos mesmos.

São necessários estudos prospectivos, randomizados que confirmem o conceito da contribuição da nutrição no desenvolvimento e progressão do CaP. Diversos estudos estão em curso, nomeadamente o *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)* ⁽⁴⁾, criado pelo *National Cancer Institute* e que está a ser realizado pelo *Southwest Oncology Group*. É um estudo randomizado bi-factorial, duplamente cego, conta com a participação de 32,400 indivíduos, e o objectivo é avaliar o papel da vitamina E e do selénio na prevenção do CaP. Teve início em Janeiro de 2001 e estará concluído em 2013 ⁽³⁹⁾.

Referências Bibliográficas

- Landis SH, Murray S, et al.: Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 1998; 48(1): 6-29.
- Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology (CD-Rom), 8th edition. Elsevier Science, USA; 2003.
- Yip I, Heber D, Aronson W: Nutrition and prostate cancer. Urol Clin North Am 1999; 26(2): 403-11.
- Schulman CC, Anderson JB, Bangma CH, Marberger MJ. Prevention and screening. Eur Urol 2002; 1(suppl): 3-9.
- Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid H-P, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F: Guidelines on prostate carcinoma. In: European Association of Urology Healthcare Office (eds.). Drukkerij Gelderland, Arnhem, The Netherlands, 2002.
- World Health Organization: Data Mortality Bank, Geneva, WHO, 1992.
- Griffiths K, Morton MS, Denis LJ. Further insights into endocrine disease. Diet and prostate cancer. An International Prostate Health Council Teaching Programme. CompGraphics Sevices; Cardiff, South Wales, United Kingdom.
- Boring CC, Tong T, Montgomery S: Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 1994; 44: 7-26.
- Mettlin C, Natarajan M, Murfy GP: Recent patterns of care of cancer prostate patients in the U.S.: Results from the survey of the American College of Surgeons Commission on Cancer. Int Adv Surg Oncol 1982; 5: 419-24.
- Walsh PC: Risk factors for prostatic cancer: Is it possible to identify a high-risk population? In: Murphy G, Khoury S, Chatelain C, Denis L (eds.): Proceedings 4th International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer. Paris, SCI, 1995.
- Saxe GA, Hebert JR, Carmody JF, Kabat-Zinn J, Rosenzweig PH, Jarzobski D, Reed GW, Blute RD: Can diet in conjunction with stress reduction affect the rate of increase in prostate specific antigen after biochemical recurrence of prostate cancer? J Urol 2001; 166(6): 2202-7.
- Colin Buck A: Prostate Cancer, Questions and Answers. Published by: Merit Publishing International, ISBN 1 873413 85 8: Epidemiology of the prostate cancer: 9-19.
- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 3367.
- Griffith K. Diet and prostate cancer. In: Abstract Book of Progress and Controversies in Oncological Urology VII (PACIOU VII) and The 7th Congress of the Dutch Urological Association (DUA VII). Rotterdam – The Netherlands; October 2002.
- Dijkman GA, Debruyne FMJ: Epidemiology of prostate cancer. Euro Urol 1966; 30: 281-95.
- Instituto Português de Oncologia. Registo Oncológico da Região Norte (RORENO). Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Porto, 1991.
- Peter S Nelson, Michael K Brawer: Chemoprevention of Prostate Carcinoma. Urology International. 4 (4): 7-9.
- Hirayama T. Changing patterns of cancer in Japan with special reference to the decreased in stomach cancer mortality. In: Hiatt HH, Watson JD, Winsten JA, eds. Origins of human cancer. Cold Spring Harbor, NY. Cold Spring Harbor Lab, 1977: 55-75.
- Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D: Cancer and Mediterranean dietary traditions. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9(9): 869-73.
- Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H, Heber D: Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. Nutr Cancer 1999; 35(2): 130-6.
- Hanash KA, Al-Othaimen A, Kattan S, Lindstedt E, Al-Zahrani H, Merdad T, Peracha A, Kardar AH, Aslam M, Al-Akkad A: Prostatic carcinoma: a nutritional disease? Conflicting data from the Kingdom of Saudi Arabia. J Urol 2000; 164(5): 1570-2.
- Moyad MA: Fat reduction to prevent prostate cancer: waiting for more evidence? Curr Opin Urol 2001; 11(5): 457-61.
- Lee MM, Wang RT, Hsing AW, Gu FL, Wang T, Spitz M: Case-control study of diet and prostate cancer in China. Cancer Causes Control 1998; 9(6): 545-52.
- Schuurman AG, van der Brandt PA, Dorant E, Brants HAM, Goldbohm RA: Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk. Results from The Netherlands Cohort Study. Cancer 1999; 86(6): 1019-27.
- Freeman VL, Meydani M, Yong S, Pyle J, Durazo-Arvizu R, Liao Y, Flanigan RC, Waters WB: Assessing the effect of fatty acids on prostate carcinogenesis in humans: does self-reported dietary intake rank prostatic exposure correctly? Am J Clin Nutr 2001; 73(4): 815-20.

26. Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A: Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet* 2001; 357 (9270): 1764-6.
27. Dirx MJ, van der Brant PA, Goldbohm RA, Lumey LH: Energy restriction in childhood and adolescence and risk of prostate cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(6): 530-7.
28. Griffiths K, Denis L, Turkes A, Morton SM: Possible Relationship between Dietary Factors and Pathogenesis of Prostate Cancer. *Int J Urol* 1998; 5: 195-213.
29. Denis L, Morton MS, Griffiths K: Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35(5-6): 377-87.
30. Castle EP, Thrasher JB: The role of soy phytoestrogens in prostate cancer. *Urol Clin north Am* 2002; 29(1): 71-81.
31. Messina MJ: Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(3): 439-50.
32. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE: Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:553.
33. Gupta S, Mukhtar H: Green tea and prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2002; 29(1): 49-57.
34. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, et al: Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1881.
35. Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, et al: Prostate cancer chemoprevention by green tea: In vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999;59:2115.
36. Clinton SK: The dietary antioxidant network and prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 86(9): 1629-31.
37. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al.: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 1996, 276: 1957-63
38. Van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, et al: A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 224.
39. Fleshner NE: Vitamin E and prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2002; 29(1):107-13.
40. Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M: dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997; 28: 30.
41. Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, et al. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective basel study. *Prostate* 1999; 38: 189-98.
42. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-35.
43. Bosetti C, Tzonou A, Lagiou P, Negri E, Trichopoulos D, Hsieh CC: Fraction of prostate cancer incidence attributed to diet in Athens, Greece. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9(2): 119-23.
44. Grant WB: An ecologic study of dietary links to prostate cancer. *Altern Med Rev* 1999; 4(3): 162-9.
45. Miller EC, Giovannucci E, Erdman JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK: Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002; 29(1): 83-93.
46. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm, EB, et al: Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1767.
47. Blutt SE, Weigel NL: Vitamin D and prostate cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221(2): 89-98.
48. Giovannucci E: Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 1998; 9(6): 567-82.
49. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990; 10: 1307.
50. Liang JY, Liu YY, Zou J, Franklin RB, Costello LC, Feng P: Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999; 40: 200-7.
51. Schuurman AG, Goldbohm RA, van der Brandt PA: A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 1999; 10 (6): 597-605.
52. Breslow RA, Wideroff L, Graubard BI, et al: Alcohol and prostate cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *First National Health and Nutrition Examination Survey of the United States. Ann Epidemiol* 1999; 9: 254.
53. vonHafe P, Pina F, Perez AM, Froufe P, Teixeira Sousa J, Tavares M. Acumulação de gordura visceral e risco de cancro da próstata: um estudo caso-controlo. In: Livro de Resumos do Congresso da Associação Portuguesa de Urologia. Espinho, Portugal; Junho 2001.
54. Mukherjee P, Sotnikov AV, Mangian HJ, Zhou JR, Visek WJ, Clinton SK: Energy intake and prostate tumor growth, angiogenesis, and vascular endothelial growth factor expression. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(6): 512-23.