

VITAMINA A E CÂNCER

Maria Arlene FAUSTO¹

RESUMO

Nos últimos anos, muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar qual a relação existente entre níveis séricos e/ou consumo de vitamina A e câncer em diversos sítios do organismo humano. Considerando-se que a carcinogênese é caracterizada por uma desordem na diferenciação celular e que a maior função fisiológica da vitamina A é controlar essa diferenciação, há uma razão muito forte para supor que essa vitamina tenha alguma relação com a incidência de câncer em humanos. Nesta revisão constata-se que apesar das diversas abordagens epidemiológicas utilizadas, ainda não foi determinado se o consumo da vitamina A realmente se constitui num fator que controla a carcinogênese nem se existe qualquer relação entre níveis dessa vitamina e o aparecimento do câncer.

Termos de Indexação: vitamina A, câncer.

ABSTRACT

VITAMIN A AND CANCER

Many studies have been recently made aiming to assess the relationship between serum levels and/or

(1) Professora Auxiliar, Departamento de Nutrição da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Universitário, 35400 Ouro Preto, MG.

vitamin A intake and cancer at various sites of the human organism. Taking into account that carcinogenesis is characterized by a disorder in cellular differentiation and that the major physiological function of vitamin A is to control such differentiation process one is strongly led to suppose that the cited relationship really exists. The present review shows that despite various epidemiological approaches used, it still remains to be determined if vitamin A intake is a factor in the control of carcinogenesis, or if there is any relationship between the levels of vitamin A and onset of cancer.

Index terms: Vitamin A, cancer.

A maior função fisiológica da vitamina A é controlar a diferenciação celular (WILLET & MACMAHON, 1984). Desde que a carcinogênese é caracterizada por uma desordem nessa diferenciação, há uma razão muito forte para se suspeitar que o consumo de vitamina A e os níveis séricos dessa vitamina e seus análogos possam estar relacionados com a incidência de câncer em humanos (GOODMAN, 1984; WILLET & MACMAHON, 1984). Deve-se ressaltar também, que estudos experimentais têm comprovado que animais com hipovitaminose A apresentam uma suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento do câncer (WALD et al., 1980; SPORN & ROBERTS, 1983; WATSON & LEONARD, 1986). Há, ainda, vários estudos que mostram que a vitamina A tem um efeito anticarcinogênico (SPORN & ROBERTS, 1983; BERTRAM et al., 1987; GENSLER et al., 1987). Os resultados desses estudos experimentais, juntamente com os de estudos epidemiológicos, que demonstram haver uma relação inversa entre o consumo dietético e/ou níveis séricos de vitamina A e o risco de câncer em muitos sítios epiteliais, têm aumentado o interesse sobre a atuação dessa vitamina na ocorrência do câncer (BERTRAM et al., 1987).

Vitamina A é um termo não específico que abrange tanto o retinol (vitamina A pré-formada) e seus análogos sintéti-

cos e naturais, denominados retinóides, como certos carotenóides (pró-vitamina A), que podem ser metabolizados em precursores do retinol (HENNEKENS et al., 1986; TOMKIN et al., 1986). Embora essas substâncias, em relatos de muitos pesquisadores, sejam colocadas em um mesmo grupo, é importante salientar que não são equivalentes (HENNEKENS et al., 1986). A vitamina A funciona como um pigmento visual, mantém a capacidade reprodutora e permite o crescimento e diferenciação celular. Somente o retinaldeído, o retinol, e seus ésteres podem preencher todas as funções da vitamina A e esses compostos são livremente interconvertidos no organismo humano. Os retinóides, de modo geral, mantêm apenas o crescimento e a diferenciação celular (BERTRAM et al., 1987). Alguns carotenóides, pigmentos vegetais, podem ser oxidados enzimaticamente no intestino delgado, transformando-se em retinaldeído, sendo então convertidos em retinol. Os carotenóides não possuem as propriedades características de hormônios que o retinol contém, porém apresentam um potente efeito antioxidante, que está associado com a prevenção do aparecimento do câncer (HENNEKENS et al., 1986).

Muitos estudos experimentais sobre os efeitos dos retinóides na diferenciação dos tecidos normais neoplásicos têm sido realizados (VITAMIN A..., 1984; LIPPMAN & MEYSKENS JR., 1988). Alguns demonstram que os retinóides podem inibir o processo de carcinogênese in vivo. Esses resultados são a base da atenção corrente para o uso de retinóides na prevenção do câncer em humanos (PELEG et al., 1984). Contudo, uma vez que a toxicidade da vitamina A impede o seu uso como uma forma de prevenir e combater o câncer, é importante determinar que análogo desse nutriente aumenta os níveis de prevenção química sem aumentar, concomitantemente, os níveis de toxicidade (OLSON, 1986; GENSLER et al., 1987).

PETO et al. (1981) revisaram oito estudos nos quais o nível sérico de retinol e/ou betacaroteno foi medido em indivíduos com câncer e em indivíduos sem essa patologia.

Nesses estudos, os níveis de retinol e/ou betacaroteno eram mais baixos nos casos do que nos controles. ATUKORALA et al. (1979) seguindo a metodologia anteriormente citada, verificaram a associação entre concentração sérica de vitamina A e câncer de pulmão, observando níveis séricos de vitamina A mais baixos nos casos do que nos controles. Esses resultados podem ser tendenciosos, pois há a possibilidade de os níveis séricos de vitamina A terem sido influenciados por efeitos metabólicos, anorexia e/ou dificuldade do paciente em se alimentar, decorrentes da presença do câncer (FRIEDMAN et al., 1986).

Outros estudos aplicam uma abordagem epidemiológica diferente. Neles, os níveis séricos de vitamina A de indivíduos que desenvolveram câncer subseqüentemente foram medidos em amostras séricas que tinham sido coletadas e estocadas antes de a patologia ser diagnosticada e comparados com os níveis séricos de vitamina A de indivíduos sem câncer subseqüente (WILLET & MACMAHON, 1984). WALD et al. (1980), estudando a relação entre níveis séricos de vitamina A e o subseqüente risco de câncer, encontraram uma associação entre baixos níveis séricos de retinol e elevado risco de desenvolver a doença, sugerindo que os níveis de retinol têm um valor preditivo para o câncer. KARK et al. (1987) também observaram que pessoas que desenvolveram câncer apresentavam um nível médio de retinol sérico, nos doze meses que precederam o aparecimento da doença, significativamente mais baixo. Porém, PELEG et al. (1984), na continuação do estudo de KARK et al. (1987), não conseguiram confirmar esses resultados, encontrando níveis séricos de retinol semelhantes nos casos e nos controles. Outros pesquisadores também não conseguiram demonstrar a relação existente entre níveis séricos de vitamina A (WILLET et al., 1984; NOMURA et al., 1985; RUSSELL et al., 1988), retinol (WALD et al., 1984; FRIEDMAN et al., 1986; SHOBER et al., 1987), proteína transportadora de retinol (WILLET et al., 1984; RUSSELL et al., 1988) e betacaroteno (SHOBER et al., 1987; MARUBINI et al., 1988) e câncer em vários sítios do organismo humano. Porém no estudo, realizado por NOMURA et al. (1985), foi

observado que indivíduos que desenvolveram câncer de pulmão apresentavam níveis séricos de betacaroteno diminuídos quando comparados com os níveis séricos dos controles. Esse resultado é concordante com um estudo realizado anteriormente por STAHELIN et al. (1984) e com o estudo de KUNE et al. (1989). Nesses dois estudos foi observada uma relação entre níveis séricos diminuídos de betacaroteno e casos de câncer de pulmão.

Outros estudos epidemiológicos têm sido conduzidos com o objetivo de verificar se há uma relação entre consumo de vitamina A e câncer. COLDITZ et al. (1985), em um estudo prospectivo, examinaram a associação entre o consumo de vegetais contendo carotenos e o risco de mortalidade por câncer nos cinco anos subseqüentes, encontrando uma relação inversa entre o consumo de vegetais verdes e amarelos e o subseqüente risco de morte por câncer. A mesma relação foi observada por ZIEGLER et al. (1986), estudando o consumo de vegetais e carotenóides e o risco de câncer de pulmão entre homens brancos fumantes. Nesse estudo a associação inversa entre o consumo de vegetais e o risco de câncer de pulmão foi mais forte do que para o consumo total de carotenóides. Um estudo anterior (METTLIN et al., 1979), também realizado com homens brancos fumantes, já havia encontrado uma relação inversa entre consumo de vitamina A e risco relativo de câncer de pulmão. Nesse estudo, também se observou que os mais baixos riscos relativos eram encontrados entre os homens fumantes que consumiam cenouras freqüentemente. SHEKELLE et al. (1981) observaram que o consumo de carotenóides estava associado inversamente com a incidência de câncer de pulmão em homens, mas não encontraram associação entre consumo de carotenóides e incidência de câncer em outros locais do organismo humano. Por outro lado, HINDS et al. (1984) não encontraram qualquer associação entre consumo de carotenóides e vitamina A total e câncer de pulmão em mulheres, observando que o consumo desses nutrientes pode ter um efeito protetor somente em homens.

STERN et al. (1985), estudando a deficiência dietética de vitamina A e câncer de estômago, encontraram uma proporção relativamente mais alta de casos de câncer com consumo mais baixo de vitamina A. TOMKIN et al. (1986) verificaram que mulheres que apresentavam câncer de cólon tinham consumo de retinol e vitamina A total significativamente mais baixo. Outros estudos não conseguiram relacionar o consumo de vitamina A e risco reduzido de câncer no cólon, estômago, esôfago, reto e mamas (GRAHAM, 1984; BASU et al., 1988 HISLOP et al., 1990).

KOLONEL et al. (1983), estudando o consumo de vitamina A e câncer de próstata, encontraram uma relação positiva entre o consumo deste nutriente e incidência de câncer em homens com mais de 69 anos. Em outro estudo (KOLONEL et al., 1987), foi comprovado esse resultado, observando-se que o risco é mais forte para o total de carotenóides consumidos do que para o retinol. Além disso, nesses dois últimos estudos citados, foi constatado um efeito diferente da vitamina A dietética sobre o risco de câncer de próstata de acordo com a idade do indivíduo. Os resultados destes e de outros estudos indicam que o consumo de vitamina A pode ser um fator de risco para certos tipos de câncer em humanos (Ex.: GRAHAM et al., 1990). PAGANINI-HILL et al. (1987) encontraram pouca indicação de que o consumo de vitamina A, através da alimentação ou de suplementos, promova uma proteção contra o desenvolvimento de qualquer tipo de câncer. Outro estudo realizado anteriormente também não encontrou evidências que comprovassem que o consumo regular dessa vitamina tenha um efeito protetor contra o câncer (SMITH & JICK, 1978). Contudo, mais recentemente, SLATTERY et al. (1989) observaram que altos consumos de betacaroteno parecem conferir uma proteção contra o câncer ovariano.

PETO et al. (1981) levantaram a hipótese de que o betacaroteno pode reduzir a incidência de câncer em humanos. Contudo é difícil determinar até que ponto o consumo

desse nutriente pode interferir na prevenção química do câncer, uma vez que outros componentes dos alimentos de origem vegetal, como fenóis, minerais, fibra dietética, etc., também podem apresentar o mesmo efeito (HENNEKENS et al., 1986; ZIEGLER et al., 1986).

Apesar das diversas abordagens epidemiológicas, ainda não se conseguiu determinar se o consumo de vitamina A realmente se constitui num fator que controla a carcinogênese. Os dados existentes até o momento são discordantes, porém não são suficientes para descartar a hipótese de alguma relação entre consumo alimentar e/ou níveis séricos dessa vitamina e câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATUKORALA, S.; BASU, T. K.; DICKERSON, J. W. T.; DONALDSON, D. & SAKULA, A. Vitamin A, zinc and lung cancer. *British Journal of Cancer*, London, v. 40, p.927-931, 1979.
- BASU, T. K.; TEMPLE, N. J. & HODGSON, A. M. Vitamin A, beta-carotene and cancer. *Progress in Clinical and Biological Research*, New York, v. 259, p.217-228, 1988.
- BERTRAM, J. S.; MOLONEL, L. N. & MEYSKENS, F. L. Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Research*, Baltimore, v. 47, p.3012-3031, 1987.
- COLDITZ, G. A.; BRANCH, L. G.; LIPNICK, R. J.; WILLET, W. C.; ROSNER, B.; ROSNER, B. M. & HENNEKENS, C. H. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 41, p.32-36, 1985.

- FRIEDMAN, G. D.; BLANER, W. S.; GOODMAN, D. S.; VOGELMAN, J. H.; BRIND, J. L.; HOOVER, R.; FIREMAN, B. H. & ORENTREICH, N. Serum retinol and retinol binding protein levels do not predict subsequent lung cancer. *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 123, p.781-791, 1986.
- GENSLER, H. L.; WATSON, R. R.; MORIGUCHI, S. & BONDEN, T. Effects of dietary retynil palmitate or 13 cis-retinoic acid in the promotions of tumors in mouse skin. *Cancer Research*, Baltimore, v. 47, p.967-970, 1987.
- GOODMAN, D. S. Vitamin A and retinoids in health and disease. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 310, p.1023-1031, 1984.
- GRAHAM, S. Epidemiology of retinoids and cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Washington, v. 73, p.1423-1428, 1984.
- _____ ; MARSHALL, J.; HAUGHEY, B.; BRASURE, J.; FREUDENHEIM, J.; ZIELEZNY, M.; WILKINSON, G. & NOLAN, J. Nutritional epidemiology of cancer of the esophagus. *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 131, p.454-467, 1990.
- HENNEKENS, C. H.; MAYRENT, S. L. & WILLET, W. Vitamin A carotenoids and retinoids. *Cancer*, Philadelphia, v. 58, p. 1937S-1941S, 1986.
- HINDS, M. W.; KOLONEL, L. N.; HANKIN, J. H. & LEE, J. Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 119, p.227-237, 1984.
- HISLOP, T. G.; BAND, P. R.; DESCHAMPS, M.; Ng, V.; COLDMAN, A. J.; WORTH, A. J. & LABO, T. Diet and histologic types of benign breast disease defined of subsequent risk of breast cancer. *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 131, p.263-270, 1990.

- KARK, J. D.; SMITH, A. H.; SWITZER, B. R. & HAMES, C. G. Serum vitamin A (retinol) and cancer incidence in Evans County, Georgia. *Journal of the National Cancer Institute*, Washington, v. 66, p.7-16, 1987.
- KOLONEL, L.; HANKIN, J. & LEE, J. Diet and prostate cancer (abstract). *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 118, p.454, 1983.
- _____ ; _____ & YOSHIEAWA, C. N. Vitamin A and prostate cancer in elderly men, enhancement of risk. *Cancer Research*, Baltimore, v. 47, p. 2982-2985, 1987.
- KUNE, G. A.; KUNE, S.; WATSON, L. F.; PIERCE, R.; FIELD, B.; VITETTA, L.; MERENSTEIN, D.; HAYSES, A. & IRVING, L. Serum levels of beta-carotene, vitamin A, and zinc in male lung cancer cases and controls. *Nutrition and Cancer*, Hillsdale, v. 12, p.169-176, 1989.
- LIPPMAN, S. M. & MEYSKENS JR., F. L. Retinoids as anticancer agents. *Progress in Clinical and Biological Research*, New York, v. 259, p. 229-244, 1988.
- MARUBINI, B.; DECARLI, A.; COSTA, A.; MAZZOLENI, C.; ANDREOLI, C.; BARBIERI, A.; CAPITELLI, E.; CARLUCCI, M.; CAVALLO, F. & MONFERRONI, N. The relationships of dietary intake and serum levels of retinol and beta-carotene with breast cancer. *Cancer*, Philadelphia, v. 61, p.173-180, 1988.
- METTLIN, C.; GRAHAM, S. & SWANSON, M. Vitamin A and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Washington, v. 62, p.1435-1438, 1979.
- NOMURA, A. N. Y.; STEMMERMANN, G. N.; HEIBRUN, L. K.; SALKED, C. M. & VUILLEUMIER, J. P. Serum vitamin levels and the risk of cancer of specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Research*, Baltimore, v. 45, p.2369-2372, 1985.
- OLSON, J. A. Carotenoids, vitamin A and cancer. *Journal of Nutrition*, Baltimore, v. 116, p.1127-1130, 1986.

VITAMINA A E CÂNCER
M. A. FAUSTO

- PAGANINI-HILL, A.; CHAO, A.; ROSS, R. K. & HENDERSON, B. G. Vitamin A, beta-carotene, and risk of cancer a prospective study. *Journal of the National Cancer Institute*, Washington, v. 79, p.443-448, 1987.
- PELEG, I.; HEYDON, S.; KNOWLES, M. & HAMES, C. G. Serum retinol and risk of subsequent cancer, extension of Evans County, Georgia, study. *Journal of the National Cancer Institute*, Washington, v. 73, p.1455-1458, 1984.
- PETO, R.; DOLL, R.; BUCKLEY, J. D. & SPORN, M. B. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature*, London, v. 290, p.201-208, 1981.
- RUSSELL, M. I.; THOMAS, B. S. & BULBROOK, R. D. A prospective study of the relationship between serum vitamins A and E and risk of breast cancer. *British Journal of Cancer*, London, v. 57, p.213-215, 1988.
- SHEKELLE, R. B.; LIU, S.; RAYNOR, W. J.; LEPPER, M.; MALIZH, C.; ROSSOF, A. H.; PAUL, O.; SHRYOCK, A. M. & STAMLER, I. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study. *Lancet*, London, v. 2, p.1185-1190, 1981.
- SHOBER, S. E.; COMSTOCK, G. I. U.; HELSING, K. J.; SALKELD, R. M.; MORRIS, J. S.; RIDER, A. A. & BROOKMEYER, R. Serologic precursors of cancer, prediagnostic serum nutrients and colon cancer risk. *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 126, p.1033-1041, 1987.
- SLATTERY, M. L.; SCHUMAN, K. L.; WEST, D. W.; FRENCH, T. K. & ROBISONN, L. M. Nutrient intake and ovarian cancer. *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 130, p.497-502, 1989.
- SMITH, P. G. & JICK, H. Cancer among users of preparations containing vitamin A. *Cancer*, Philadelphia, v. 42, p.808-811, 1978.

- SPORN, M. B. & ROBERTS, A. B. Role of retinoids in differentiation and carcinogenesis. *Cancer Research*, Baltimore, v. 43, p.3034-3040, 1983.
- STAHELIN, H. B.; ROSEL, F.; BUSS, E. & BRUBACHER, G. Cancer, vitamins, and plasma lipids, prospective basal study. *Journal of the National Cancer Institute*, Washington, v. 73, p.1463-1468, 1984.
- STERN, P. A.; GLONINGER, M. F.; KULLER, L. H.; MARSH, G. M.; RADFORD, E. P. & WEINBERG, G. B. Dietary vitamin A deficiencies and stomach cancer. *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 121, p.65-70, 1985.
- TOMKIN, G. H.; SCOTT, L.; OGBUAH, C. & SHAUGHNESSY, M. O. Carcinoma of the colon association with low dietary vitamin A in females, preliminary communication. *Journal of the Royal Society of Medicine*, London, v. 79, p.463-464, 1986.
- VITAMIN A and cancer (editorial). *Lancet*, London, v. 2, p.325-326, 1984.
- WALD, N. J.; BOREHAM, J.; HAYWARD, J. L. & BULBROOK, R. D. Plasma retinol, beta-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. *British Journal of Cancer*, London, v. 49, p. 321-324, 1984.
- _____ ; IDLE, M.; BOREHAM, J. & BAILEY, A. Low serum vitamin A and subsequent risk of cancer, preliminary results of a prospective study. *Lancet*, London, v. 2, p. 813-815, 1980.
- WATSON, R. R. & LEONARD, T. K. Selenium and vitamin A, E, and C, association with cancer prevention properties. *Journal of the American Dietetic Association*, Baltimore, v. 86, p.505-510, 1986.
- WILLET, W. C. & MACMAHON, B. Diet and cancer an overview. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 310, p.633-638, 1984.

VITAMINA A E CÂNCER
M. A. FAUSTO

- WILLET, W. C.; POLK, B. F.; UNDERWOOD, B. A.; STAMPFER, M. J.; PRESSEL, S.; ROSNER, B.; TAYLOR, J. O.; SCHNEIDER, K. & HAMES, C. G. Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 310, p.430-434, 1984.
- ZIEGLER, R. G.; MASON, T. J.; STEMHAGEN, A.; HOONER, R.; SCHOENBERG, J. B.; GRIDLEY, G.; VIRGO, D. I. V. & FRAUMENI, J. F. Carotenoid intake, vegetables, and the risk of lung cancer among white men in New Jersey. *The American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 123, p.1080-1083, 1986.

Recebido para publicação em 3 de dezembro de 1990.