



## Mecanismos de atuação dos derivados da vitamina E no combate ao câncer de mama: uma revisão integrativa

Vitamin E derivatives mechanisms of action in the fight against breast cancer: an integrative review

Mecanismos de acción de los derivados de la vitamina E em la lucha contra el cáncer de mama: una revisión integrativa

Benedito Tales Santos Sousa<sup>1</sup>, Cleiton Nadson Aquino Barreto<sup>1</sup>, Shamyá Gabriella Corrêa Coêlho<sup>2</sup>, Layza Karyne Farias Mendes<sup>1</sup>, Aldaisa Pereira Lopes<sup>1</sup>, Francisca Neyane Alves de Souza<sup>3</sup>, Iago Luis Mesquita de Sousa<sup>3</sup>, Leomá Albuquerque Matos<sup>4</sup>, Leonardo Henrique Guedes de Moraes Lima<sup>1</sup>, Victor Alves de Oliveira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** realizar uma busca na literatura para compreender melhor o papel de tocoferóis e tocotrienóis no auxílio do combate ao câncer. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa utilizando os termos “vitamin E” AND “breast cancer” AND “estrogen” AND “oxidative stress” considerando artigos publicados nos últimos 10 anos; para a elaboração do artigo foi usado o método de fluxograma PRISMA. **Resultados:** Foram encontrados 11 estudos abordando aspectos *in vitro*, onde os pesquisadores utilizaram vários tipos e linhagens celulares; *in vivo*, cujo animais selecionados variaram de raça, idade e sexo; e clínicos, onde o objeto de estudo foi mulheres adultas de diferentes faixas etárias. **Considerações finais:** Existe um otimismo cauteloso quanto ao uso dos derivados de vitamina E. Os TTs demonstraram maior eficácia no controle dos mecanismos no tratamento do câncer de mama. Os estudos também relatam uma diminuição de complicações associadas, como o aumento da imunidade, impedindo a instalação de outras patologias.

**Palavras-chave:** Câncer de mama, Vitamina E, Tocoferol, Tocotrienol.

### ABSTRACT

**Objective:** Conduct a search in the literature to better understand the role of tocopherols and tocotrienols in helping to fight cancer. **Methods:** This is an integrative review using the terms “vitamin E” AND “breast cancer” AND “estrogen” AND “oxidative stress” considering articles published in the last 10 years; the PRISMA flowchart method was used to prepare the article. **Results:** Eleven studies were found covering aspects *in vitro*, where the researchers used various types and cell lines; *in vivo*, whose selected animals varied from race, age and sex; and clinical, where the object of study was adult women of different age groups. **Final considerations:** There is cautious optimism regarding the use of vitamin E derivatives. TTs have shown greater effectiveness in controlling mechanisms in the treatment of breast cancer. Studies also report a decrease in associated complications, such as increased immunity, preventing the onset of other pathologies.

**Keywords:** Breast cancer, Vitamin E, Tocopherol, Tocotrienol.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Piauí - *Campus* Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos - PI.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Piauí - *Campus* Amílcar Ferreira Sobral, Floriano - PI.

<sup>3</sup> Centro Universitário Leonardo da Vinci - Polo Ipueiras, Ipueiras - CE.

<sup>4</sup> Universidade Federal do Piauí - *Campus* Ministro Petrônio Portela, Teresina - PI.

## RESUMEN

**Objetivo:** Realizar una búsqueda en la literatura para comprender mejor el papel de los tocoferoles y tocotrienoles en la lucha contra el cáncer. **Métodos:** Esta es una revisión integrativa que utiliza los términos "vitamina E" y "cáncer de seno" y "estrógeno" y "estrés oxidativo" considerando los artículos publicados en los últimos 10 años; Se utilizó el método de diagrama de flujo PRISMA para preparar el artículo. **Resultados:** Se encontraron once estudios que cubren aspectos *in vitro*, donde los investigadores utilizaron varios tipos y líneas celulares; *in vivo*, cuyos animales seleccionados variaron de raza, edad y sexo; y clínica, donde el objeto de estudio fueron mujeres adultas de diferentes grupos de edad. **Consideraciones finales:** Existe un optimismo cauteloso con respecto al uso de derivados de la vitamina E. Los TT han demostrado una mayor efectividad en el control de los mecanismos en el tratamiento del cáncer de mama. Los estudios también informan una disminución en las complicaciones asociadas, como un aumento de la inmunidad, lo que previene la aparición de otras patologías.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, Vitamina E, Tocoferol, Tocotrienol.

## INTRODUÇÃO

A vitamina E é um composto dividido em dois tipos: tocotrienóis (TT) e tocoferóis (TF), que são caracterizados por uma cadeia isoprenóide insaturada ou um anel cromanol e uma cadeia lateral *phytyl* saturada (TF). Tocotrienóis e Tocoferóis são antioxidantes naturais extremamente poderosos que têm como função controlar as reações de peroxidação e formação de radicais livres (JIANG Q, 2014).

Nos últimos 10 anos, vários experimentos demonstraram que as diferentes formas e isômeros de vitamina E exercem importante papel atuando na inibição da proliferação de várias células tumorais, sendo o TT e seus isômeros mais eficientes do que os TF. Isômeros esses que são classificados como alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) e delta ( $\delta$ ) (MOYA CAMARENA S e JIANG Q, 2013).

O  $\alpha$ -tocoferol ( $\alpha$ -TF) é um dos vitâmeros mais profundamente estudados, o que o torna a forma mais conhecida da vitamina E. Contudo, outros estudos sugerem que outras isoformas da vitamina E têm propriedades que alcançam bons resultados para a prevenção e tratamento do câncer. As formas menos estudadas, como o  $\gamma$ -tocoferol ( $\gamma$ -TF),  $\delta$ -tocoferol ( $\delta$ -TF),  $\delta$ -tocotrienol ( $\delta$ -TT) e  $\gamma$ -tocotrienol ( $\gamma$ -TT) possuem atividades antitumorais superiores quando comparadas às formas mais estudadas (JIANG Q, 2014; JIANG Q, 2017). Lacunas ainda existem na literatura quanto ao entendimento das atividades biológicas das várias formas de tocoferóis no câncer, sendo necessário uma ampla investigação para compreender melhor seu papel nesta patologia (JIANG Q, 2017).

A inserção de TFs e TTs na dieta tem sido sugerida como uma excelente alternativa para redução do risco de desenvolvimento de câncer de mama por conta das suas poderosas propriedades antioxidantes (FIŠNAR J et al., 2018). Assim, considerando o importante papel dos derivados de vitamina E no tratamento do câncer, esta revisão teve por objetivo realizar uma busca na literatura para compreender melhor o papel de tocoferóis e tocotrienóis no auxílio do combate ao câncer.

## MÉTODOS

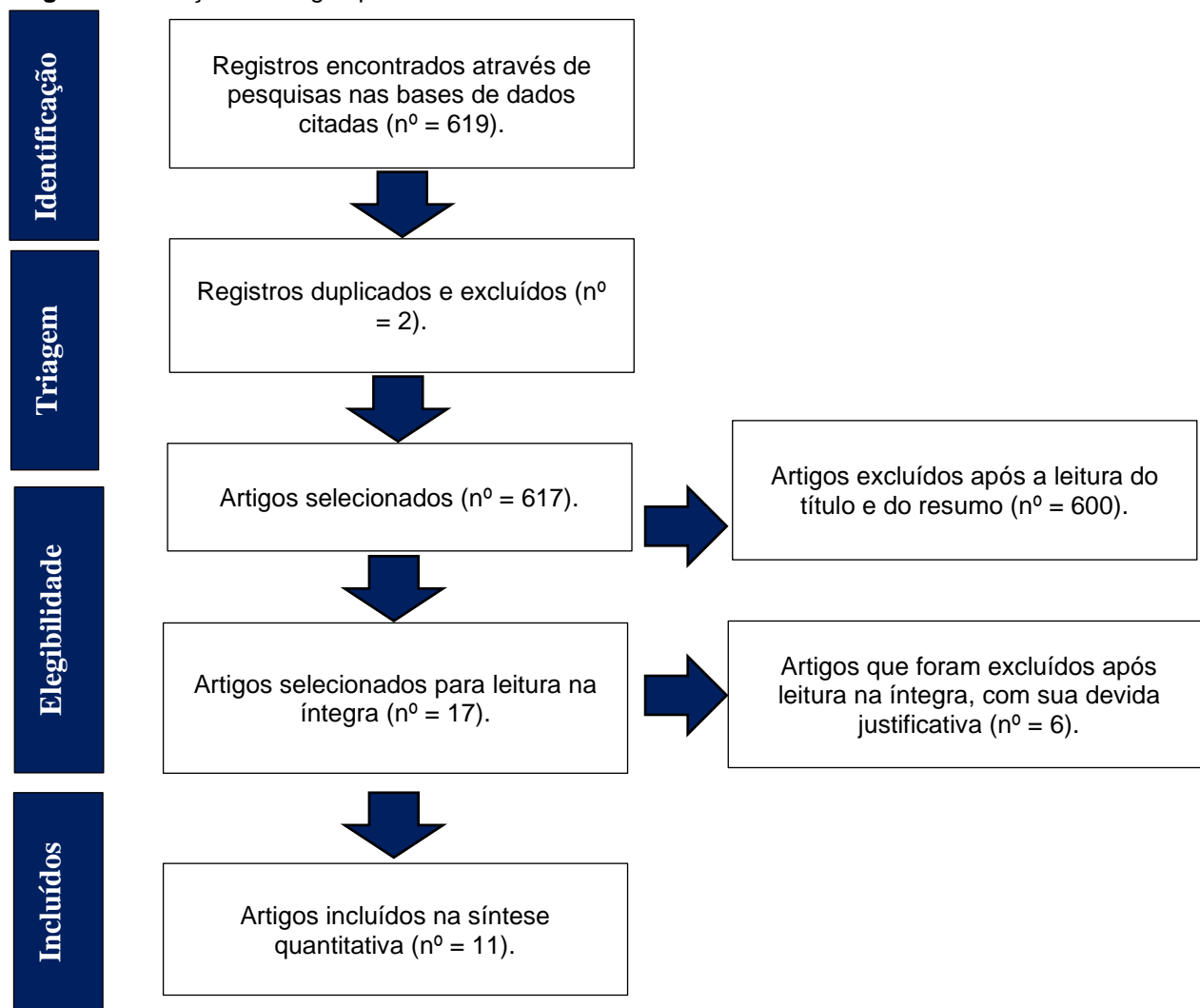
A revisão integrativa da literatura foi conduzida nas plataformas Lilacs, Science Direct, PubMed e Scielo. Recorreu-se aos operadores lógicos "AND" e "OR" para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações. As pesquisas nas bases de dados foram realizadas com os seguintes termos MeSH (*Medical Subject Headings*) "Vitamin E" AND "Breast Cancer" AND "Estrogen" AND "Oxidative Stress", utilizando dos mesmos termos em todas as bases usadas para esta revisão sistemática, com filtro de buscas considerando artigos publicados nos últimos 10 anos, de janeiro de 2010 até o mês da elaboração deste artigo, junho de 2020. Para a elaboração do artigo foi usado o método de fluxograma PRISMA (**Figura 1**).

### Critérios de elegibilidade

Através dos procedimentos de busca realizados, foram encontrados inicialmente 619 publicações com potencial para inclusão nesta revisão. Logo em seguida, foram identificados os artigos que atenderam aos

critérios de inclusão: 1- artigos publicados entre 2010 a 2020, 2- artigos de pesquisa *in vivo*, *in vitro* e estudos clínicos, 3- nos idiomas inglês, português e espanhol, 4- todos os estudos publicados no qual mostraram alguma relação entre a vitamina E e seus derivados no tratamento do câncer de mama, 5- artigos originais. Foram excluídos capítulos de livro, artigos de revisão, artigos duplicados e não disponíveis na íntegra.

**Figura 1 - Seleção de artigos para a revisão.**



Fonte: Sousa BTS, et al., 2023.

## RESULTADOS

A composição das amostras variou de acordo com o tipo de estudo. Um estudo clínico (LEE SA, et al., 2012) onde o objeto de estudo foi mulheres adultas de diferentes faixas etárias, já em estudos *in vivo* (BASKARAN N, et al., 2010; SMOLAREK AK, et al., 2012; MIRANDA-VILELA AL, et al., 2014; DAS GUPTAS S, et al., 2015; MCCORMICK B, et al., 2016; BAK MJ, et al., 2017) os animais utilizados variaram de raça, idade e sexo, sendo utilizados machos e fêmeas nos experimentos. Por sua vez nos estudos *in vitro* (HSIEH TC, et al., 2012; PATACIL et al., 2012; BAK MJ, et al., 2018; RAMDAS P, et al., 2019; MCCORMICK B, et al., 2016; BAK MJ, et al., 2017) foram utilizados vários tipos e linhagens de células, desde células de câncer de mama humano MCF-7 e MDA-MB-231 até células células-tronco neuronais DRG de ratos.

Todos os estudos apresentaram risco de viés. Entretanto, a evidência científica é escassa para muitos dos desfechos examinados. Dentre os artigos selecionados para leitura na íntegra, dois deles foram excluídos por não apresentarem dados a respeito da vitamina E ou seus derivados. No **Quadro 1** são apresentadas informações sobre os artigos incluídos para a elaboração desta revisão.

Quadro 1 - Descrição dos estudos incluídos.

Autores/Tipo de estudo	Descrição da amostra	Objetivos	Resultados	Limitações	Conclusão
Hsieh TC, et al., (2010) / estudo in vitro	Células humanas de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231 $\alpha$ , $\gamma$ e $\delta$ -TT 72h de exposição.	Testar o potencial de inibição do crescimento resultante da exposição ao $\alpha$ , $\gamma$ e $\delta$ -TT em células MCF-7 (RE+) MDA-MB-231 (RE-)	$\gamma$ - e $\delta$ -TT inibiram significativamente o crescimento em ambas as linhas celulares na concentração de 10 $\mu$ M. A inibição da formação de colônias ocorreu também em ambas as linhas celulares, sendo que o $\delta$ -TT tem maior poder de inibição que o $\gamma$ -TT.	Poucos relatos sobre os efeitos quimiopreventivos dos TTs no câncer. Estudo limitado a teste em células, sendo necessário posteriores teste <i>in vivo</i> e clínicos.	Houve um potencial quimiopreventivo dos TTs, revelando que $\gamma$ - e $\delta$ -TTs são significativamente mais inibitórios que o $\alpha$ -TT ao afetar as células MCF-7 e MDA-MB-231.
Patacsil, et al., (2012) / estudo in vitro	Células humanas de câncer de mama (MCF-7 e MDA-MB 231) e células normais imortalizadas.	Demonstrar que $\gamma$ -TT induz apoptose em células de câncer de mama MDA-MB-231 e MCF-7.	$\alpha$ - e $\gamma$ -TT inibiram a proliferação celular do tumor quando tratada com 10 a 40 $\mu$ M de cada TT por 24 h. o $\gamma$ -TT exibiu o melhor efeito inibitório em comparação ao $\alpha$ -TT em ambas as linhagens celulares.	Tempo relativamente curto para a condução da pesquisa. Necessidade de mais estudos para elucidar melhor os mecanismos pelo qual o $\gamma$ -TT e $\alpha$ -TT inibem o crescimento das células tumorais.	Os isômeros $\gamma$ - e $\alpha$ -TT são eficientes na inibição do crescimento das linhagens celulares de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB 231, sem causar danos a células epiteliais mamarias normais.
Bak MJ, et al., (2018) / estudo in vitro	Células humanas de câncer de mama MCF-7. As células foram divididas em placas e tratadas por quatro dias.	Observar se as isoformas da vitamina E têm efeito positivo no tratamento de células tumorais dependentes de estrogênio.	TF's promoveram redução da proliferação celular, $\gamma$ - e $\delta$ -TF tiveram melhores resultados nesse quesito. $\alpha$ - e $\delta$ -TF se mostraram eficientes na redução do tamanho das células tumorais.	Limitação do uso de substâncias a pequenos números de células. Necessidade de outros testes <i>in vivo</i> e clínicos para observar a eficácia dos TF's no tratamento.	Os TF's são agentes potencialmente úteis para o tratamento do câncer de mama.

Autores/Tipo de estudo	Descrição da amostra	Objetivos	Resultados	Limitações	Conclusão
Ramdas P, et al., (2019) estudo <i>in vitro</i>	Células humanas de câncer MDA-MB-231 preparadas em meio sendo adicionados $\delta$ - e $\gamma$ -TF no grau de 97% de pureza.	Investigar os efeitos antitumorais atribuídos às formas $\delta$ - e $\gamma$ -TF em linhagens tumorais MDA-MB-231 de câncer de mama.	Ambas isoformas inibiram significativamente a proliferação das células MDA-MB-231.	Estudo <i>in vitro</i> com pequenas quantidades de células. Necessidade de estudos <i>in vivo</i> e clínicos para confirmação da eficácia.	Os TF's agem regulando as principais proteínas envolvidas no desenvolvimento e inibição de tumores.
McCormick B, et al., (2016) / estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	<i>In vitro</i> - Linhagem de células-tronco neuronais de rato (50B11) com propriedades nociceptivas. <i>In vivo</i> – foram utilizados ratos <i>dawley</i> para receber paclitaxel ou controle do veículo.	Observar o uso de antioxidantes como isômeros da vitamina E, diminuição do estresse oxidativo e dano mitocondrial na raiz dorsal de ratos.	O quimioterápico causou perda de potencial da membrana em células ganglionares da raiz dorsal de ratos. Não obstante, o potencial foi aprimorado nas células no qual o paclitaxel foi administrado em conjunto com a MitoVitE..	Ausência de estudos para elucidar os mecanismos pelo qual a vitamina E potencializa a membrana mitocondrial das células.	O paclitaxel afetou a função mitocondrial e a glutatona nas células DRG, que foram revogadas pelo MitoVitE.
Bak MJ, et al., (2017) / estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	<i>In vitro</i> - Células de câncer mamário de linhagem MCF-7 dispostos em placas e recebendo adição de $\alpha$ , $\delta$ e $\gamma$ -TF com grau de pureza de 97%. <i>In vivo</i> - Camundongos submetidos ao carcinoma mamário da linhagem MCF-7. Suplementados por via oral com $\alpha$ , $\delta$ e $\gamma$ -TF com grau de pureza de 97%.	Observar se as isoformas do TF possuem efeitos antitumorais no câncer de mama induzido.	Com uma semana de tratamento houve redução do tamanho e peso do tumor. O efeito antitumoral foi visível nas linhagens de câncer MCF-7, bem como redução notável da proliferação celular.	Necessita de mais ensaios clínicos para comprovação do efeito apresentado para que seja viável a sua utilização em tratamentos.	Os TF's são agentes naturais eficazes na prevenção do câncer de mama, bem como se mostra como um ótimo aliado no tratamento do mesmo.

Autores/Tipo de estudo	Descrição da amostra	Objetivos	Resultados	Limitações	Conclusão
Baskaran N, et al., (2010) / estudo in vivo	Ratos divididos em 4 grupos, sendo 1 grupo controle (mantidos com óleo de girassol e solução salina fisiológica). Os grupos 2 e 3 receberam carcinogênese mamária induzida.	Investigar o potencial quimiopreventivo do ácido ferúlico, em 7,12-carcinogênese mamária induzida por dimetilbenz [a] antraceno (DMBA) em ratos <i>Sprague – Dawley</i> , observando os níveis de antioxidantes plasmáticos como a vitamina E.	A vitamina E tem um efeito apreciável na inibição do carcinoma mamário por sua ação antioxidante, também promove a desintoxicação de vários metabólitos tóxicos que produzem espécies reativas de oxigênio (EROs).	Pouco tempo de estudo. É necessário um período mais longo para se observar resultados mais conclusivos.	O aumento dos níveis de vitamina E, ao seu ponto normal, mantém o equilíbrio antioxidante do corpo, auxiliando na inibição do carcinoma mamário.
Smolarek AK, et al., (2012) / estudo in vivo	Quatro grupos – sendo um grupo controle – de camundongos fêmeas com câncer de mama induzido, três grupos receberam dieta enriquecida, cada um recebendo 0,3% de um tipo de TF ( $\alpha$ , $\delta$ e $\gamma$ ).	Investigar se os $\delta$ e $\gamma$ -TF são mais eficazes na prevenção do câncer em comparação com o $\alpha$ -TF.	$\delta$ e $\gamma$ -TF se mostraram mais eficientes para inibir a proliferação tumoral. Não houve diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo que recebeu o $\alpha$ -TF.	População da amostra limitada. Apesar dos resultados serem promissores, os mesmos requerem estudos clínicos para comprovação da eficácia.	$\delta$ e $\gamma$ -TF trabalham através de uma via antioxidante-dependente que reduz a sobrevivência e proliferação de células cancerígenas. Essas duas isoformas são úteis na prevenção de câncer de mama.
Miranda-vilela AL, et al., (2014) / estudo in vivo	4 grupos de ratos, sendo o grupo 1 controle, grupo 2 tratado com óleo de pequi,	Investigar os efeitos dos antioxidantes da suplementação	A vitamina E teve efeito protetor similar em comparação à vitamina C. Houve diminuição do	Estudo realizado por um curto período. É necessário maior	Embora o estudo conclua que o óleo de pequi obteve uma

Autores/Tipo de estudo	Descrição da amostra	Objetivos	Resultados	Limitações	Conclusão
	grupo 3 tratado com vitamina C e grupo 4 tratado com vitamina E.	com vitamina C, vitamina E ou óleo de pequi.	crescimento tumoral, aumentando a imunidade dependente de linfócitos e reduzindo efeitos colaterais induzidos pelo quimioterápico.	tempo para resultados mais fidedignos.	certa superioridade em comparação aos demais, a vitamina E demonstra ter um excelente efeito protetor contra o carcinoma de mama.
Das Gupta S, et al., (2015) / estudo in vivo	40 ratos fêmeas ACI. 3 animais de 4 grupos foram submetidos a implante de estrona (E1) e outros 3 com implante de tubos contendo 17 $\beta$ -estradiol (E2). As glândulas mamárias foram congeladas após a coleta.	Avaliar o efeito quimiopreventivo e a atividade da mistura natural de tocoferóis rica em $\gamma$ -TF nos estágios iniciais da indução de estrogênio na hiperplasia mamária em ratos.	O tratamento com $\gamma$ -TF reduziu marcadores de estresse oxidativo em glândulas mamárias. No dia 1 e 3, $\gamma$ -TF não alterou a níveis de 8-oxo-dG nos tecidos mamários.	Carência de estudos a respeito do papel do d-TF e $\gamma$ -TF na hiperplasia mamária precoce e o pouco tempo para o acompanhamento do estudo.	O tratamento de ratos ACI com E2 induz marcadores de estresse oxidativo e nitrosativo em seus tecidos durante a suplementação com 0,3% de $\gamma$ -TF.
Lee SA, et al., (2012) / estudo clínico	512 pacientes do sexo feminino com câncer de mama, e 512 pacientes saudáveis para caso controle.	Investigar os efeitos combinados da ingestão de vitaminas antioxidantes e polimorfismos genéticos NOS3 no risco de câncer de mama em uma população coreana.	Não houve diferença significativa na ingestão de energia ou na ingestão de vitaminas antioxidantes entre casos e controles, com exceção da vitamina E.	Tamanho pequeno da amostra; difícil identificar efeitos das variantes genéticas NOS3 na mama. Impossibilidade de saber outros suplementos vitamínicos que são usados pelos pacientes.	A ingestão de vitaminas antioxidantes, principalmente a vitamina E, pode modificar a associação entre polimorfismos genéticos do NOS3 e risco de câncer de mama.

Fonte: Sousa BTS, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

### Câncer de mama e vitamina E

Atualmente, o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum, tendo como principal alvo as mulheres, sem distinção, acometendo tanto países desenvolvidos como subdesenvolvidos. Em todo o mundo ele é responsável por 23% dos casos de cânceres entre o as mulheres, levando 14% a óbito. É a causa mais comum de óbito entre o público feminino que tem câncer (IRVIN W, 2011). Apesar de todo o avanço em termos de tratamento, o câncer continua sendo umas das doenças mais arrasadora do globo com cerca de 458.000 mil mortes e 1,38 milhões de novos casos a cada ano (WHO, 2012). Os tratamentos mais utilizados atualmente para o câncer são quimioterapia, radioterapia e a cirurgia, sendo que desses a quimioterapia é a mais utilizada por ser menos invasiva e, apesar de apresentar efeitos colaterais, tendem a ser menos agressivos que a radioterapia (LAI D, et al., 2012). Porém esses métodos se demonstram extremamente tóxicos para o paciente, matando células cancerosas e saudáveis, o que leva aos principais efeitos colaterais conhecidos, como imunossupressão, perda de cabelo, diarreia, entre outros. Os efeitos adversos são ainda uma barreira a ser vencida no tratamento do câncer de mama (JESWANI G, et al., 2018).

A fim de ajudar a reduzir e superar os efeitos colaterais típicos da quimioterapia, médicos de todo o mundo começaram a usar clinicamente a quimioterapia combinada a alguma substância que se mostre eficaz em reduzir os efeitos colaterais, selecionar células alvos ou até potencializar os efeitos dos quimioterápicos utilizados (EL-FAR SW, et al., 2018). Diferente da monoterapia, a terapia multimodal/combinada pode acabar resultando em efeitos não desejados, inibindo a ação do fármaco ou potencializando os efeitos adversos, portando é necessário modular a concentração de ambos, a fim de se chegar a uma dose terapêutica que tenha seus efeitos benéficos superior aos malefícios (TANG WR, et al., 2015).

Nesse contexto, há um grande otimismo pelo uso dos derivados da vitamina E, uma vez que essa tem se demonstrado eficiente em inibir a proliferação do câncer. Uma das formas que essa inibição acontece é induzindo a disfunção das mitocôndrias das células cancerosas, o que aciona gatilhos de apoptose que leva a morte celular (SUNTHARALINGAM K, et al., 2014). Vários estudos também vêm demonstrando que a vitamina E tem a capacidade de inibir o crescimento celular dos cânceres de mama dependente de hormônios, como as células MDA-MB 435 e MCF-7 (BADR DM, et al., 2016).

Algumas das vias pelo qual os análogos da vitamina E atuam são: inibição da via de sinalização do Fator de Necrose Tumoral (TNF) (SUN Y, et al., 2014); supressão da atividade de redutase da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutarilCoA, que se apresenta elevada em vários tipos de células cancerígenas (SYLVESTER PW, 2012); bloqueio da fosforilação de Akt, uma serina/treonina-quinase que tem papel fundamental no metabolismo, e interferência no crescimento e sobrevivência das células cancerígenas. Estudos indicam ainda que os TTs atuam na inibição da angiogênese, que é de suma importância para o desenvolvimento do tumor e sua progressão (SELVADURAY KR, et al., 2012; SIVEEN KS, et al., 2014). A literatura relata um efeito inibitório mais forte dos tocotrienóis frente aos tocoferóis sendo a força em ordem decrescente:  $\gamma$ -TT >  $\alpha$ -TT >  $\delta$ -TF >  $\gamma$ -TF >  $\alpha$ -TF (GUAN F, et al., 2012). Porém, muitas dessas vias de ação ainda não são bem elucidadas, o que exige um maior número de estudos para melhor entendimento.

### Metabolismo do estrogênio e câncer de mama

O estrogênio é um grupo de hormônios femininos que inclui estrona, estradiol, estriol e estretol. Os esteróides são compostos orgânicos da família dos estrogênios e sua estrutura apresenta 17 ligações de carbono-carbono estruturado em quatro anéis fundidos (três anéis ciclohexano e um anel ciclopentano) (FUENTES N e SILVEYRA P, 2019). A maior parte dos estrogênios é sintetizado no ovário, outra parte nas glândulas suprarrenais e tecido adiposo e possuem importância fisiológica durante a fase de reprodução (SAMAVAT H e KURZER, MS., 2015). Os hormônios esteroides apresentam diversas funções fisiológicas como regulação do ciclo menstrual, reprodução, densidade óssea, mobilização de colesterol, atua no desenvolvimento do tecido mamário e sexual, controle de inflamação e todas essas funções são mediadas por receptores de estrogênio. Os Receptores de Estrogênio (ER) são constituídos pelos clássicos receptores nucleares ER-alfa (ER $\alpha$ ) e ER-beta (ER $\beta$ ) e o GPCR1 que se insere na membrana plasmática (SRIVASTAVA

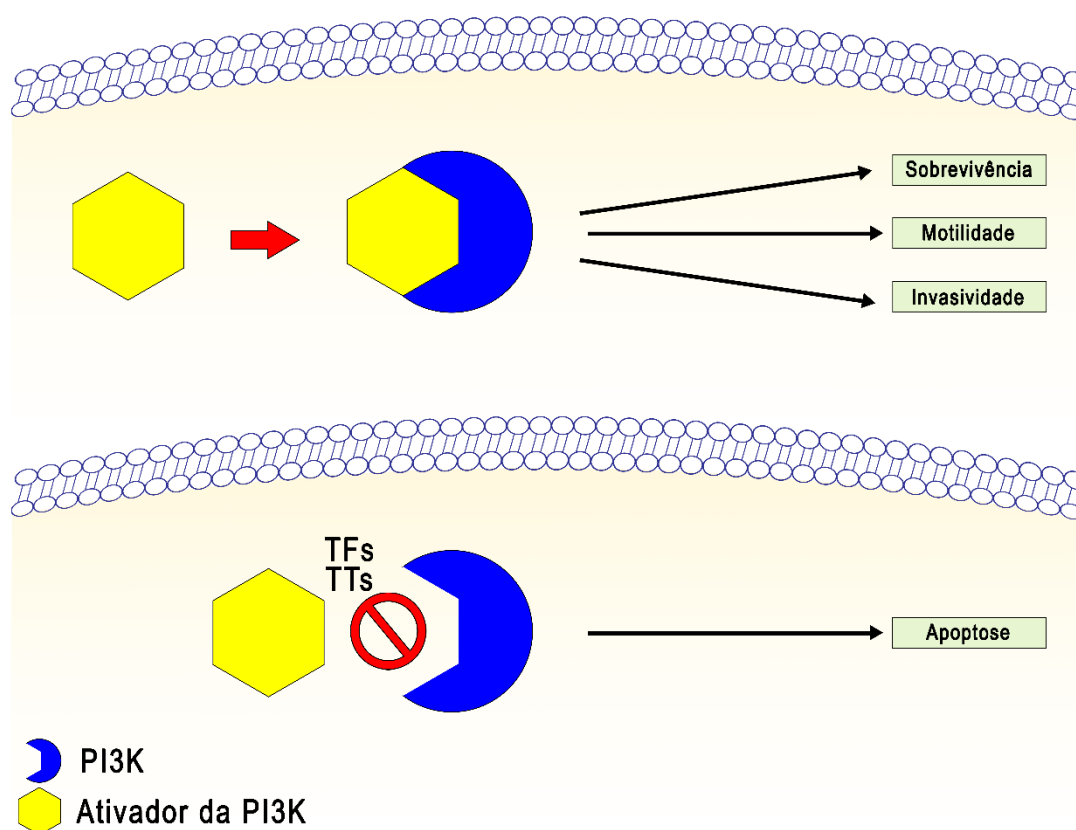


A, et al., 2013). O ESR1 é o gene responsável por codificar o ER $\alpha$ , enquanto o ER $\beta$  é codificado pelo gene ESR2, o GPCR1 é responsável por respostas rápidas ao estrogênio e pela ativação de cascatas de sinalização intracelular mediadas por segundos mensageiros (VRTAČNIK et al, 2014).

Algumas células alvo possuem diferentes vias capazes de metabolizar estradiol e estrona. Membros da família de enzimas do citocromo P450 (CYP1A1, CYP1B1 e CYP1A2) catalisam a hidroxilação de estrona e estradiol nas posições C2, C4 e C16. Em razão da grande quantidade e expressão dessas enzimas no fígado, há prevalência do metabolismo do estrogênio ocorrendo nesse tecido, embora o CYP1B1 também seja expresso em tecidos-alvo. A hidroxilação do estradiol é seguida por conversões em 2-hidroxiestrona, 4-hidroxiestrona, 2-hidroxiestradiol, 4-hidroxiestradiol e 16- $\alpha$ -hidroxiestrona, também conhecidas como estrogênios de catecol, por causa de propriedades farmacológicas de catecolaminas e estrogênios (SAMAVAT H E KURZER, MS., 2015)

O estresse oxidativo provocado pelos metabólitos do estrogênio em agregação com ER promove modificações genéticas e proliferação celular desenfreada (YUE W, et al., 2013). No tratamento do câncer de mama hormônio dependente, os TFs e TTs atuam suprimindo a sinalização da enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) (HUANG Y, et al., 2013). A PI3K atua como fator essencial na rede de sinalização para proliferação do câncer de mama humano; quando ativada, essa enzima promove uma cascata de mediação de sobrevivência, motilidade celular e potencial de invadir outras células (**Figura 2**) (MCKENNA M, 2018). Entretanto, análises moleculares demonstram que inibidores da PI3K, como os TFs e TTs, possuem a capacidade de induzir a apoptose celular, promovendo assim a destruição das células cancerígenas (HOSFORD SR, et al., 2017).

**Figura 2** - Atuação dos TFs e TTs na inibição da proliferação de células cancerígenas.

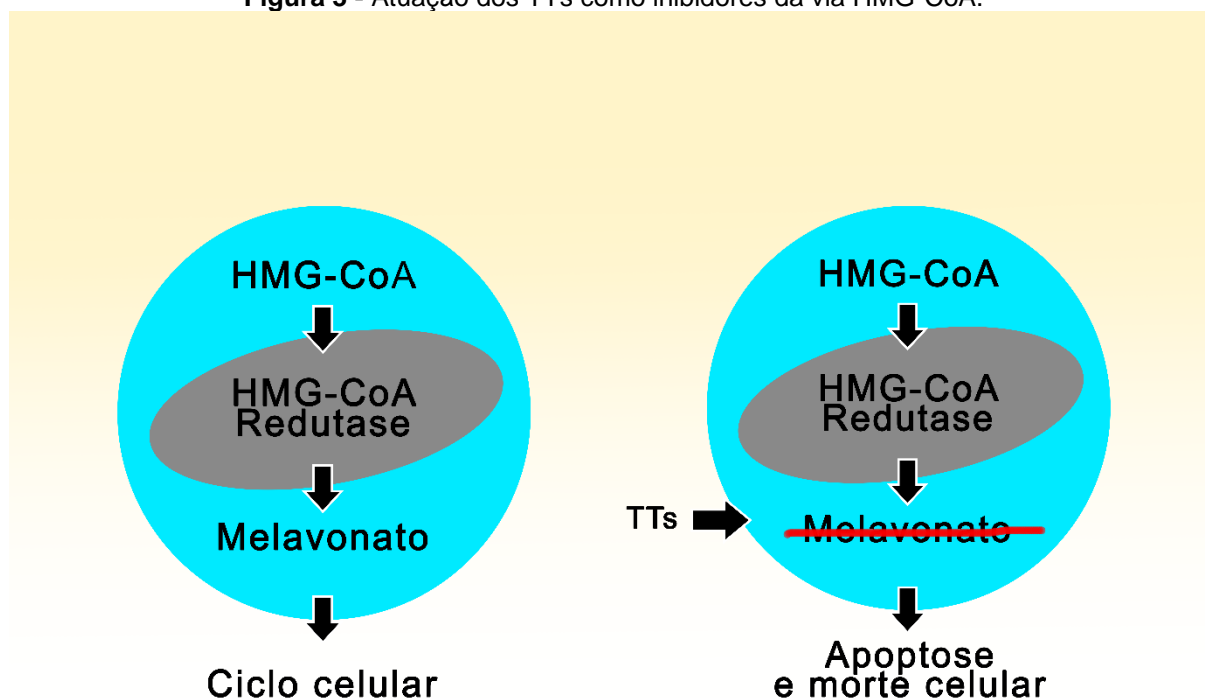


**Nota:** Imagem realizada pelo sistema CorelDRAW Graphics Suite 2020.

**Fonte:** Sousa BTS, et al., 2023. Fundamentado em: Yue W, et al., 2013; Huang Y, et al., 2013; Mckenna M, 2018; Hosford SR, et al., 2017.

Outros estudos vêm demonstrando também que o uso de TTs suprimem a atividade redutase da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) que se apresenta elevada em vários tipos de células cancerígenas – como de mama (SYLVESTER PW, 2012). Essa enzima, uma redutase presente na biossíntese de colesterol, tem função de catalisar a formação de mevalonato – precursor de isoprenóides que apresentam funções importantes no ciclo celular. Caso a síntese de mevalonato esteja prejudicada, haverá o impedimento do crescimento das células cancerígenas; e caso essa depleção seja prolongada, ocorre apoptose e morte celular (**Figura 3**) (PANDYRA AA, et al., 2015).

**Figura 3 -** Atuação dos TTs como inibidores da via HMG-CoA.



**Nota:** Imagem realizada pelo sistema CorelDRAW Graphics Suite 2020.

**Fonte:** Sousa BTS, et al., 2023. Fundamentado em: Sylvester PW, 2012; Pandyra AA, et al., 2015.

Alguns estudos demonstram a utilização de TFs e TTs como inibidores do fator de transcrição NF-kB, que está relacionado com o aumento da inflamação, do estresse oxidativo e de possíveis danos ao DNA (SELVADURAY KR, et al., 2012). Esses resultados reforçam que as formas da vitamina E podem ser aplicadas no tratamento do câncer de mama por conta da sua baixa toxicidade nas células saudáveis e por exercer danos apenas nas células cancerígenas (GUAN F, et al., 2012).

#### **Vias de atuação sobre marcadores tumorais propostas para a Vitamina E**

McCormick B, et al. (2016) observou a viabilidade celular e a morte de células tumorais, seu estudo demonstrou que a exposição de células MCF-7 à fosfatase ácida, promove diminuição das células cancerígenas, de modo que com 100 µM de paclitaxel, apenas 60% das células eram viáveis. Uma exposição das células ao paclitaxel em conjunto com a MitoVitE mostrou perda de viabilidade semelhante. Resultados parecidos foram obtidos com o Trolox+Paclitaxel, considerando a morte das células de câncer mamário, foi mais eficaz na presença da MitoVitE.

Patacsil D, et al. (2012) descobriram que tanto o α- quanto o γ-TF, inibem a proliferação celular de maneira dose-dependente quando tratados com 10 a 40 µM. Contudo, o γ-TT exibiu um efeito inibitório melhor quando comparado ao α-TT em ambas as linhagens celulares. O autor comparou ainda os efeitos do γ-TT em células de câncer de mama humano (MCF-7 e MDA-MB 231) com células da mama normais (MCF-10A). Após 24 horas, o γ-TT não inibiu o crescimento das células MCF-10A, mostrando que esse antioxidante tem um poder de retardar a proliferação das células cancerígenas sem causar males às células saudáveis.

Comparando os efeitos inibitórios do  $\gamma$ -TT em células M53-MB 231, com receptores positivos para estrogênio e p53 de tipo selvagem, e células MCF-7, negativas para receptores de estrogênio e com mutação no p53, foi observado que o  $\gamma$ -TT inibiu ambas as linhas de células de maneira comparável, sugerindo que seus efeitos inibitórios são independentes da p53 e receptores de estrogênio.

Corroborando com estudos anteriores, Hsieh TC, et al. (2010) atestaram que TTs têm um poder de inibir o crescimento de células de câncer de mama do tipo MCF-7 e MDA-MB-231. Aqui, no entanto, foi testado também a forma  $\delta$ -TT. Comparando os efeitos das 3 formas do tocotrienol,  $\alpha$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ , na proliferação de células do câncer de mama, foi observado que as formas  $\gamma$ - e  $\delta$ -tocotrienóis inibiram significativamente o crescimento em ambas as linhas celulares na concentração de 10  $\mu$ M.

Não obstante, Smolarek AK, et al. (2012) demonstra em seu estudo que tratamentos quimioterápicos cujo houve adição de TFs resultam em apoptose de células tumorais e inibição da proliferação do ciclo celular dos tumores. A eficiência dessas isoformas provavelmente está ligado ao fato de que a ação dos TFs inicia ainda no meio extracelular; marcadores de proliferação celular, PCNA e proteína quinase C (PKC) são inibidos por meio de sinalização de  $\delta$  e  $\gamma$ -TF. Entretanto, o  $\alpha$ -TF não mostrou a mesma eficácia. Dados do estudo mostraram que, enquanto delta e gama TF aumentaram os níveis da proteína supressora de tumor p53 e dos inibidores de CDK p21 e p27, o  $\alpha$ -TF aumentou apenas a p27. Outros estudos demonstraram resultados semelhantes ao avaliar a eficácia dos TFs em células de câncer de mama da linhagem MCF-7. Bak MJ, et al. (2017, 2018) observou que  $\delta$  e  $\gamma$ -TF se mostraram eficazes ao reduzir o tamanho e peso de tumores.

A literatura elucida que os tocotrienóis induzem a via NRF2 / KEAP1. Alterando a expressão e as atividades de algumas enzimas antioxidantes e desintoxicantes. Parte destas regulações é feita pelo controle de transcrição NRF2 / KEAP1 (SHEN G, et al., 2005). Tendo conhecimento disso, Hsieh (2010) e seus colaboradores observaram que nas células MDA-MB-231, o tratamento com  $\alpha$ -,  $\gamma$ - e  $\delta$ -TT resultou em aumento de 2,6; 1,9 e 3,2 vezes, respectivamente, nos níveis da proteína de fator nuclear 2 (NRF2).

Ramdas P, et al. (2019) também investigou sobre os efeitos *in vitro* dos TT em células de câncer de mama MDA-MB-231. O autor demonstra que o  $\gamma$ -TT desregula a expressão da proteína SERPINE1, tornando-se um inibidor promissor que pode limitar a progressão tumoral. Além disso,  $\delta$  e  $\gamma$ -TT desregulam a expressão da proteína catepsina D – conhecida por estar presente em níveis elevados em casos de câncer de mama, contribuindo para a progressão tumoral.

Com os resultados promissores dos estudos *in vitro*, outros autores deram continuidade com os testes, agora *in vivo*. Das Guptas S, et al. (2014) decidiram observar os níveis de nitrotirosina em glândulas mamárias de ratos por imuno-histoquímica. Eles observaram que houve uma significativa diminuição dos níveis de nitrotirosina em resposta a administração de  $\gamma$ -TT. Os autores também observaram os níveis da expressão de mRNA do NRF2 e algumas de suas enzimas antioxidantes nas glândulas mamárias de ratos a fim de elucidar os mecanismos subjacentes à inibição do estresse oxidativo pelo  $\gamma$ -TT. Foi observado que a administração do  $\gamma$ -TT, resultou em uma indução significativa do NRF2 já no primeiro dia de tratamento.

Yang C e Jiang Q (2019) demonstram que o  $\delta$ -TT possui efeito inibitório mais forte na ativação de NF- $\kappa$ B desencadeada pelo Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), conforme indicado pela diminuição da fosforilação e degradação do Inibidor do Fator Nuclear *kappa* B (I $\kappa$ B $\alpha$ ) no citosol e fosforilação suprimida de p65 no núcleo observado em células pré-incubadas com  $\delta$ -TT por 4h, e também em células tratadas por 8 e 16 horas. Também se observou que esse tratamento diminuiu a expressão gênica para IL-6, por meio do NF- $\kappa$ B estimulados pelos LPS, entretanto requer fator transcricional adicional como CEBP para ativação transcricional.

Já a potência inibitória do  $\gamma$ -TT parecia ser dependente do tempo. Pois uma incubação de 2h relativamente curta com  $\gamma$ -TT não levou a uma inibição consistente de NF- $\kappa$ B, mas uma pré-incubação mais longa resultou em uma inibição mais forte da fosforilação de I $\kappa$ B $\alpha$ . Além dos macrófagos RAW, o  $\gamma$ -TT inibiu a fosforilação de I $\kappa$ B $\alpha$  estimulada pelo TNF $\alpha$  em macrófagos derivados da medula óssea. Além disso, o  $\gamma$ -TT também atenuou a fosforilação de JNK desencadeada por TNF, outro sinal a jusante em resposta à ativação do receptor de TNF (WANG XF, et al., 2015).

Um estudo elaborado por Miranda-Vilela AL, et al. (2014) constatou uma melhora do leucograma e um aumento do número de leucócitos em ratos tratados com quimioterápicos em conjunto com a vitamina E como coadjuvante dos quimioterápicos. Com esses resultados, podemos afirmar que o uso da vitamina E garante uma melhora na imunidade dos ratos tratados, sendo esse um fator primordial no tratamento do câncer de mama, tendo em vista que a baixa imunidade pode deixar o indivíduo vulnerável a outras patologias.

Em estudo realizado em 2012, Lee et al avaliou se havia correlação entre algumas vitaminas antioxidantes e o risco de câncer de mama em mulheres com polimorfismos no gene NOS3. A vitamina E foi a única vitamina antioxidante que teve sua ingestão associada a um menor risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres que apresentavam esse tipo de polimorfismo, apesar dos mecanismos para tal efeito ainda não serem bem elucidados e conhecidos. Entretanto, ao se comparar o grupo de mulheres com câncer de mama que fez uso da vitamina E e o grupo controle, não houve redução significativa da taxa de mortalidade o que faz os autores chegarem a conclusão de que 600 IU de vitamina E por dia na alimentação de pacientes com câncer de mama não surte nenhum efeito no que se refere a taxa de mortalidade e tempo de tratamento. O que fez os autores também concluir que as vitaminas, em especial a vitamina E, têm um efeito bem avaliado e comprovado na prevenção do câncer de mama por conta da sua atividade antioxidante; mas quando o câncer já está instalado, dificilmente a ingestão dessas vitaminas irá melhorar o prognóstico do paciente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão ofereceu um otimismo cauteloso quanto ao uso dos derivados de vitamina E na prevenção e tratamento do câncer de mama. As formas dos TTs são as que demonstram maior eficácia no controle dos mecanismos que incidem no tratamento do câncer de mama, sejam eles dependentes ou não de estrogênio, associados ao estresse oxidativo, disfunção mitocondrial ou inibição do crescimento celular. Os estudos anteriormente descritos também relatam de forma frágil uma diminuição de complicações associadas, como o aumento da imunidade decorrente do uso da vitamina E no tratamento, impedindo assim a instalação de outras patologias ou a diminuição do limiar mecânico das células neurológicas, tornando assim o tratamento de quimioterapia menos doloroso e diminuindo assim as chances de abandono do tratamento. Contudo, ainda são necessários mais estudos, tanto para verificar e/ou confirmar com maior evidência os resultados descritos pelos estudos aqui descritos, como também determinar as concentrações/doses da vitamina, seja para tratamento ou seja para prevenção do câncer de mama.

## REFERÊNCIAS

1. BADR DM, et al. The Combination of  $\alpha$ -Tocopheryl Succinate and Sodium Selenite on Breast Cancer: A Merit or a Demerit?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016; 2016:4741694.
2. BAK MJ, et al. Inhibitory Effects of  $\gamma$ - and  $\delta$ -Tocopherols on Estrogen-Stimulated Breast Cancer *In Vitro* and *In Vivo*. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 2017; 10(3): 188–197.
3. BAK MJ, et al. Tocopherols inhibit estrogen-induced cancer stemness and OCT4 signaling in breast cancer. *Carcinogenesis*, 2018; 39(8):1045–1055.
4. BASKARAN N, et al. Chemopreventive potential of ferulic acid in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary carcinogenesis in Sprague-Dawley rats. *European journal of pharmacology*, 2010; 637(1-3): 22–29.
5. DAS GUPTA S, et al. Tocopherols inhibit oxidative and nitrosative stress in estrogen-induced early mammary hyperplasia in ACI rats. *Molecular carcinogenesis*, 2015; 54(9): 916–925.
6. EL-FAR SW, et al. Phytosomal bilayer-enveloped casein micelles for codelivery of monascus yellow pigments and resveratrol to breast cancer. *Nanomedicine (London, England)*, 2018; 13(5): 481–499.
7. FIŠNAR J, et al. Relationship between tocopherols depletion and polymerised triacylglycerols formation during heating of vegetable oils. *Czech Journal of Food Sciences*, 2018; 36: 441-451.
8. FUENTES N e SILVEYRA P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 2019; 116:135-170.

9. GUAN F, et al.  $\delta$ - and  $\gamma$ -tocopherols, but not  $\alpha$ -tocopherol, inhibit colon carcinogenesis in azoxymethane-treated F344 rats. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 2012; 5(4): 644–654.
10. HOSFORD SR, et al. Combined Inhibition of Both p110 $\alpha$  and p110 $\beta$  Isoforms of Phosphatidylinositol 3-Kinase Is Required for Sustained Therapeutic Effect in PTEN-Deficient, ER<sup>+</sup> Breast Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2017; 23(11): 2795–2805.
11. HSIEH TC, et al. Differential suppression of proliferation in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells exposed to alpha-, gamma- and delta-tocotrienols is accompanied by altered expression of oxidative stress modulatory enzymes. *Anticancer research*, 2010; 30(10): 4169–4176.
12. HUANG Y, et al. Selective cellular uptake and induction of apoptosis of cancer-targeted selenium nanoparticles. *Biomaterials*. 2013;34(29):7106-7116.
13. IRVIN W, et al. K. Symptom management in metastatic breast cancer. *The oncologist*, 2011, 16(9):1203–1214.
14. JESWANI G, et al. Advances in the Delivery of Cancer Therapeutics: A Comprehensive Review. *Current drug delivery*, 2018; 15(1): 21–36.
15. JIANG Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free radical biology & medicine*, 2014; 72: 76–90.
16. JIANG Q. Natural Forms of Vitamin E as Effective Agents for Cancer Prevention and Therapy. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 2017 8(6): 850–867.
17. LAI D, et al. Tumour suppressor genes in chemotherapeutic drug response. *Bioscience reports*, 2012; 32(4): 361–374.
18. LEE SA, et al. Combined effects of antioxidant vitamin and NOS3 genetic polymorphisms on breast cancer risk in women. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2012; 31(1): 93–98.
19. MCCORMICK B, et al. MitoVitE, a mitochondria-targeted antioxidant, limits paclitaxel-induced oxidative stress and mitochondrial damage in vitro, and paclitaxel-induced mechanical hypersensitivity in a rat pain model. *British journal of anaesthesia*, 2016; 117(5): 659–666.
20. MCKENNA M, et al. The next generation of PI3K-Akt-mTOR pathway inhibitors in breast cancer cohorts. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, 2018; 1870(2): 185–197.
21. MIRANDA-VILELA AL, et al. Oil rich in carotenoids instead of vitamins C and E as a better option to reduce doxorubicin-induced damage to normal cells of Ehrlich tumor-bearing mice: hematological, toxicological and histopathological evaluations. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2014; 25(11): 1161–1176.
22. MOYA CAMARENA S e JIANG Q. The Role of Vitamin E Forms in Cancer Prevention and Therapy – Studies in Human Intervention Trials and Animal Models. *Nutraceuticals and Cancer*, 2013; 9789400726307: 323-354.
23. PANDYRA AA, et al. Genome-wide RNAi analysis reveals that simultaneous inhibition of specific mevalonate pathway genes potentiates tumor cell death. *Oncotarget*. 2015;6(29):26909-26921.
24. PATACSIL D, et al. Gamma-tocotrienol induced apoptosis is associated with unfolded protein response in human breast cancer cells. *J Nutr Biochem*. 2012;23(1):93-100.
25. RAMDAS P, et al. Tocotrienols Modulate Breast Cancer Secretomes and Affect Cancer-Signaling Pathways in MDA-MB-231 Cells: A Label-Free Quantitative Proteomic Analysis. *Nutrition and cancer*, 2019; 71(8): 1263–1271.
26. SAMAVAT H e KURZER MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett*. 2015;356(2 Pt A):231-243.
27. SELVADURAY KR, et al. Palm tocotrienols decrease levels of pro-angiogenic markers in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and murine mammary cancer cells. *Genes & nutrition*, 2012; 7(1): 53–61.
28. SHEN G, et al. Regulation of Nrf2, NF-kappaB, and AP-1 signaling pathways by chemopreventive agents. *Antioxidants & redox signaling*, 2005; 7(11-12): 1648–1663.
29. SIVEEN KS, et al. Y-tocotrienol inhibits angiogenesis-dependent growth of human hepatocellular carcinoma through abrogation of AKT/mTOR pathway in an orthotopic mouse model. *Oncotarget*, 2015; 5(7): 1897–1911.
30. SMOLAREK AK, et al. Dietary administration of  $\delta$ - and  $\gamma$ -tocopherol inhibits tumorigenesis in the animal model of estrogen receptor-positive, but not HER-2 breast cancer. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 2012; 5(11): 1310–1320.
31. SRIVASTAVA A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47.
32. SUN Y, et al. RRR- $\alpha$ -tocopheryl succinate induces apoptosis in human gastric cancer cells via the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Oncology reports*, 2014; 32(3): 1243–1248.
33. SUNTHARALINGAM K, et al. Conjugation of vitamin E analog  $\alpha$ -TOS to Pt(IV) complexes for dual-targeting anticancer therapy. *Chemical communications*, 2014; 50(19), 2465–2468.

34. SYLVESTER PW, et al. Synergistic anticancer effects of combined  $\gamma$ -tocotrienol with statin or receptor tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes & nutrition*, 2012; 7(1): 63–74.
35. TANG WR, et al. Long-Term Effectiveness of Combined Treatment with Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on the Prognosis of Patients with Lung Cancer. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 2016; 22(3): 212–222.
36. VRTAČNIK P, et al. The many faces of estrogen signaling. *Biochemia medica*, 2014; 24(3): 329–342.
37. WANG Y, et al. Vitamin E  $\gamma$ -Tocotrienol Inhibits Cytokine-Stimulated NF- $\kappa$ B Activation by Induction of Anti-Inflammatory A20 via Stress Adaptive Response Due to Modulation of Sphingolipids. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 2015; 195(1): 126–133.
38. World Health Organization. (2012, October 16). *WHO | Breast Cancer Awareness Month in October*.
39. YANG C e JIANG Q. Vitamin E  $\delta$ -tocotrienol inhibits TNF- $\alpha$ -stimulated NF- $\kappa$ B activation by up-regulation of anti-inflammatory A20 via modulation of sphingolipid including elevation of intracellular dihydroceramides. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2019; 64: 101–109.
40. YUE W, et al. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*, 2013; 78(2): 161–170.