



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**A influência dos compostos bioativos do
abacate na fisiopatologia do câncer prostático
e hiperplasia benigna prostática.**

**Discente: Felipe Feres Nassau
Orientadora: Andréia Neves Duarte**

Brasília (2013)



Felipe Feres Nassau

**A influência dos compostos bioativos do
abacate na fisiopatologia do câncer prostático
e hiperplasia benigna prostática.**

Monografia apresentada como
requisito para conclusão do curso de
Bacharelado em Nutrição do Centro
Universitário de Brasília – UniCEUB
Orientadora: Prof. Andréia Neves
Duarte

Brasília, 2 de Julho de 2013

Banca examinadora

Prof. Andréia Neves Duarte, Msc Orientadora

Prof. Yuri Vuscovic, Esp
Examinador

Prof. Andréia Torres, Msc
Examinadora

Agradecimentos

Agradeço a todos os professores e colegas que contribuíram com conhecimento, tempo, atenção e paciência comigo nessa jornada árdua de concluir nova graduação.

Agradeço à Andréia Neves Duarte que soube como me guiar durante o trabalho, corrigindo e orientando de modo construtivo, didático e permitindo que o trabalho tivesse identificação com minhas características e propósitos.

Agradeço aos membros da banca Yuri Vuscovic e Andréia Torres, que claramente foram os professores nutricionistas que mais me auxiliaram nessa graduação, sem os quais, dificilmente teria condições cognitivas de me aprofundar em um tema como esse. Maior agradecimento ainda é por não terem imposto nenhum impedimento à participação na banca dessa pesquisa, dispondo de tempo produtivo de trabalho para a participação no mesmo.

Dedicatória

Dedico esse trabalho à todos que me acompanharam nessa difícil jornada de concluir uma segunda graduação.

Dedico esse trabalho à Deus, que sempre esteve ao meu lado e tem sido muito bom comigo.

Dedico à minha família que me deu base educacional e moral para chegar até aqui e que sempre suportou e compreendeu minhas ausências em fases de muito estresse. À minha avó, Maria José Feres (*in memoriam*), que deixei de acompanhar em seus momentos finais de vida em função de compromissos profissionais, mas que hoje, certamente, entende minha situação e se orgulharia de ver que tenho me empenhado em estudar modos de combater a doença que à levou para um lugar distante. Ao meu pai, Aloísio Oliveira Nassau, que sempre foi um grande guerreiro capaz de suportar as maiores dificuldades para cuidar de minha criação. À minha mãe, Tereza Cristina Feres Nassau, que sempre esteve ao meu lado, apoiando e aconselhando para a correta compreensão da vida. Ao meu amado irmão, Gabriel Feres Nassau, que sempre me enche de orgulho. E ao não menos importante, Maori, meu cão, fiel amigo de todas as horas, que sempre esteve ao meu lado com seu olhar carinhoso e lealdade sem igual.

Aos meus amigos, que certamente compreendem minha ausência em várias fases, nesses 4 anos.

Aos meus alunos de treinamento personalizado, aos membros do grupo de estudos Trust Sports, aos colegas do GEASE, que sempre me apoiaram nesses anos.

À todos os professores que me auxiliaram desde a alfabetização. Certamente, cada um de vocês foi importante para eu chegar até aqui.

Epígrafe

"Muda, que quando a gente muda o mundo muda com a gente,

A gente muda o mundo na mudança da mente;

E quando a gente muda a gente anda é pra frente,

e quando a gente manda ninguém manda na gente!

Na mudança de atitude não há mal que não se mude nem doença sem cura;

Na mudança de postura a gente fica mais seguro e

Na mudança do presente a gente molda o futuro."

(Gabriel o Pensador)

1. INTRODUÇÃO

O estudo de compostos bioativos derivados de alimentos vem ganhando importância científica nos últimos anos no controle, prevenção e tratamento de inúmeras patologias e no combate ao câncer. De acordo com a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU, 2003), um em cada seis homens com idade acima de 45 anos pode ter Câncer de Próstata (CP) não diagnosticado. O câncer pode ocorrer de modo isolado ou a partir da evolução da hiperplasia benigna prostática (HPB), que pode ocorrer por excesso de ação andrógena, estresse oxidativo e estresse inflamatório (ASKEW et al., 2007, TONON ; SCHOFFEN, 2009, VIGNOZZI et al, 2012, DAS; SUMAN; DAMODARAN, 2013).

A alimentação adequada é fundamental na prevenção do câncer prostático, dentre alimentos elencados para esse fim pode estar o abacate,

Atualmente, o abacate ainda não é considerado um alimento funcional, porém, pode exercer funções importantes no controle de patologias em razão da sua quantidade de fibras solúveis, ácido Oléico (ω -9) (LU et al., 2009), β -sitosterol (BSS) (DUESTER, 2001, SALGADO et al., 2008), α -tocoferol, luteína e beta-criptoxantina (LU et al., 2009). A beta-criptoxantina e luteína são carotenoides com elevada atividade pró-vitamina A (RODRIGUEZ-AMAYA, KIMURA, AMAYA-FARFAN, 2008) e com alto potencial antioxidante (WANG et al., 2012).

O BSS é um inibidor da enzima 5-alfa-redutase (5α R), que converte testosterona em um metabólito mais andrógeno, a dihidrotestosterona (DHT) (PRAGER et al., 2002). A alta atividade dessa enzima está relacionada com hiperplasia prostática (BERGES et al., 1995), o que torna os seus inibidores, possíveis aliados na prevenção e tratamento dessa patologia. Jackson et al. (2012) apontam que pessoas mais expostas ao consumo de abacate apresentam menor índice de câncer prostático.

O beta-sitosterol (BSS) também apresenta atividade imunomoduladora, regulando a atividade do fator de transformação do crescimento (TGF- β), o metabolismo dos linfócitos T-helper (auxiliar), células do ramo TH1 (inflamatório) e TH2 (colinérgico), além de melhorar a taxa DHEA:cortisol (BOUIC; LAMPRESCHT, 1999), sendo assim, considerado um imunomodulador. Nesse sentido, a regulação imune é fundamental para a prevenção e tratamento de várias modalidades de hiperplasia, e a redução da inflamação promovida pelo maior consumo de ácido

Oléico (ω -9), associado ao consumo de fibras dietéticas solúveis podem ajudar a compor estratégia de prevenção e tratamento, principalmente, se aliada à estratégia antioxidante (ANAND et al., 2008).

Considerando a conexão entre androgenia, estresse oxidativo e estresse inflamatório no desenvolvimento de HPB e CP e o potencial, antioxidante, antiandrogênico, e imunomodulador dos compostos bioativos do abacate, é de importância científica o estudo de sua influência nas fisiopatologias, prevenção e tratamento dessas doenças.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Estudar por meio de revisão a influência do abacate e dos seus compostos bioativos na prevenção e tratamento de hiperplasia prostática benigna (HPB) e câncer prostático (CP).

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a fisiopatologia da HPB e do CP.
- Estudar os nutrientes do abacate com possíveis efeitos terapêuticos na prevenção e tratamento da HPB e CP.
- Comparar a quantidade de compostos bioativos presentes no abacate com as quantidades recomendadas desses nutrientes para prevenção e tratamento da HPB e CP.

3. JUSTIFICATIVA

O câncer de próstata pode ser classificado em benigno ou maligno. O primeiro se dá quando as células neoplásicas ocorrem restritas à próstata, causando desconforto ao urinar, condição também conhecida como hiperplasia benigna prostática (HPB). Ao fazer metástase, a patologia passa a se chamar câncer de próstata e ao passo que as células se alojam em outros tecidos, podendo levar à óbito (TONON ; SCHOFFEN, 2009).

A HPB é a doença relacionada com a idade mais comum em homens, onde cerca de metade dos homens com mais de 70 anos apresentam o quadro (WEBBER, 2006), o qual também é influenciado pela hereditariedade (SUZUKI; MATSUI; OHTAKE, 2013).

Atualmente, o método de detecção da patologia se dá a partir de taxas elevadas do antígeno prostático específico (PSA). A obesidade, a resistência à insulina e a elevada circunferência de cintura também são condições que estão relacionadas com maior incidência de HPB (FRIDRICH et al., 2012). Isso ocorre pela proliferação das células estromais e epiteliais prostáticas causada por complexas alterações citológicas na proliferação, diferenciação, apoptose e senescência (LEE; PEEHL, 2004).

Para o crescimento glandular é necessário um ligante no receptor androgênico para induzir a transcrição de genes para a ativação de vias patogênicas. Os ligantes mais comuns para essa indução são a testosterona e a dihidrotestosterona (DHT), sendo a segunda, um ligante mais potente (ASKEW et al., 2007). A DHT é produzida através da catalização enzimática de metabólitos andrógenos pela 5- α -redutase (5 α R). A reação intracelular mais comum se dá através da testosterona, mas altas concentrações de 5 α -androstana-3 α ,17 β -diol (androstenediol) e sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) podem influenciar na androgenia (MOHLER et al., 2011).

Assim, a inibição da 5 α R é considerada o tratamento mais conservador em HPB e CP, e pode ser a chave para um bom prognóstico, principalmente se for possível inibir seus tipos 1 e 2 (RITTMASER, 2008)

Adicionalmente, sabe-se que há influência do estresse oxidativo no crescimento e metástase das células prostáticas (DAS; SUMAN; DAMODARAN, 2013). O acúmulo de metais tóxicos como Cádmio e Chumbo também mostram ter

correlação positiva na patogênese da HPB por alterarem as defesas antioxidantes do organismo (PANDYA et al., 2013). Outro fator que tem ganhado importância é que a inflamação crônica, mediada por citocinas pró-inflamatórias endógenas, autócrinas e parácrinas também exercem influência na patogênese da HPB e no desenvolvimento do CP (ROBERT et al., 2010, KRAMER; MITTEREGGER; MARBERGER, 2007, FUJITA et al., 2010, VIGNOZZI et al., 2012, PENNA et al., 2009a, FIBBI et al., 2010, DE NUNZIO et al., 2011, WU et al., 2012).

Sendo assim, o abacate pode compor estratégia de prevenção e combate a HPB, uma vez que o BSS é inibidor de 5- α -redutase (BERGES et al., 1995) e apresenta atividade imunomoduladora (BOUIC; LAMPRESCHT, 1999). Além disso, o abacate possui alto potencial antioxidante em função do α -tocoferol, luteína e β -criptoxantina (LU et al., 2005), substâncias negativamente relacionadas com a prevalência de CP (ZHANG et al., 2007). Acredita-se que esse cenário metabólico, na presença dos compostos bioativos do abacate, leva a uma maior regulação imune com potencial anti-inflamatório em conjunto à presença de ácido Oléico e fibras (SALGADO et al., 2008, ANAND et al., 2008).

Além disso, vale ressaltar que o abacate é um alimento de fácil acesso, pouco sazonal e presente no hábito alimentar do brasileiro. Caso as evidências sejam concretas em relação ao consumo de abacate na prevenção e tratamento da HPB, esclarecer a população sobre suas propriedades nutricionais pode compor uma estratégia efetiva de saúde pública. Há trabalhos mostrando que seu consumo está relacionado com menor incidência dessas patologias (JACKSON et al., 2012).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura sobre abacate, seus compostos bioativos e sua influência nas vias patogênicas e prevenção de HPB e CP. Foram consultados livros e periódicos virtuais indexados em: PUBMED e SCIELO utilizando as seguintes palavras-chave: abacate, β -sitosterol, β -criptoxantina, luteína, α -tocoferol, ácido oleico e suas derivações, combinadas com com próstata, câncer prostático, e hiperplasia benigna prostática, PSA e sinônimos em língua portuguesa e inglesa. Os artigos pagos foram baixados pelo portal CAPES.

Artigos foram coletados no período de Novembro de 2012 até Maio de 2013.

Foram incluídas revisões, meta-análises, estudos de coorte, estudos experimentais em animais e em humanos.

A maioria dos estudos foi conduzida na Europa, América e Ásia.

Artigos com conteúdo incoerente com a pesquisa foram excluídos.

Foram inclusos apenas trabalhos publicados de 1995 em diante. Adicionalmente, foram analisadas as frequências relativas das classificações dos estudos utilizados segundo o qualis disponível na CAPES, e seus respectivos anos de publicação.

5. Desenvolvimento

Para buscar maior relevância do trabalho foram buscados trabalhos preferencialmente recentes e indexados em periódicos bem classificados de acordo com o sistema Qualis de acordo com o que mostram as figuras 1 e 2. Para a classificação do Qualis foram desconsideradas publicações de ministérios, tabelas de composição de alimentos e dados estatísticos coletados da Sociedade Brasileira de Urologia e Instituto Nacional de Câncer.

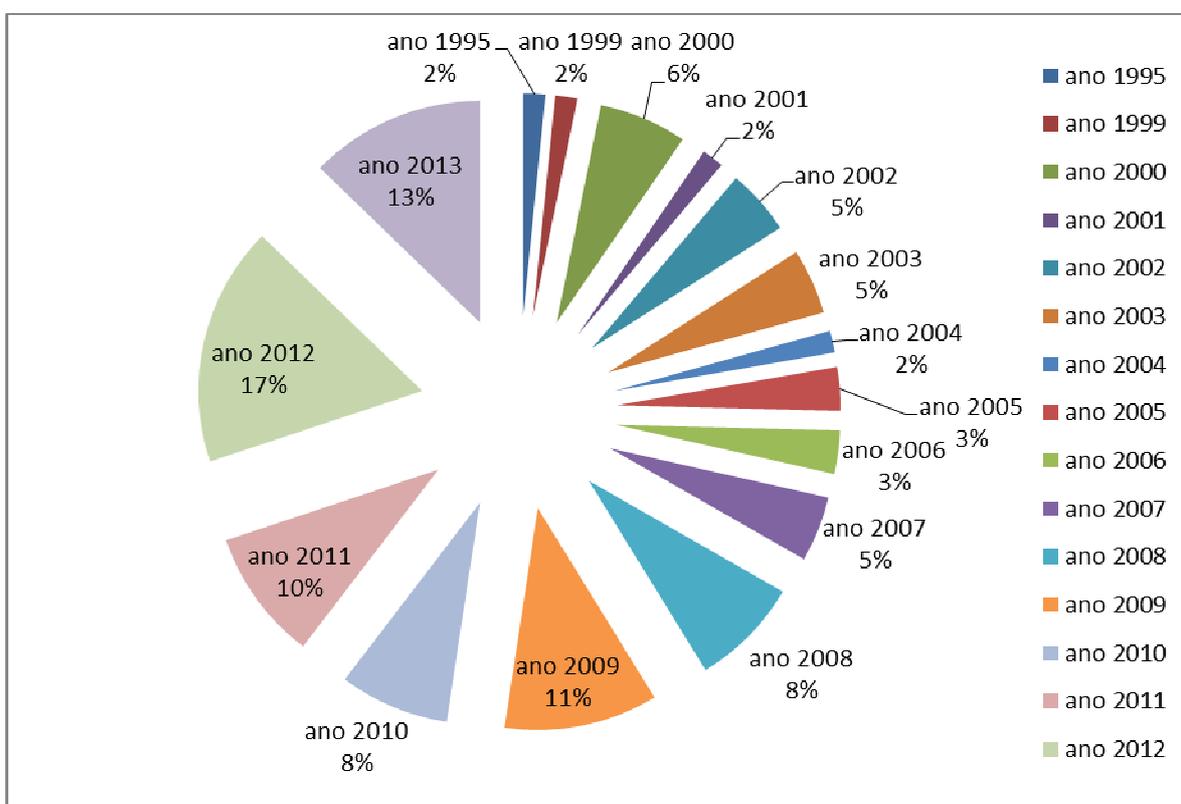


Figura 1 – Frequencia relativa dos anos de publicação dos trabalhos citados.

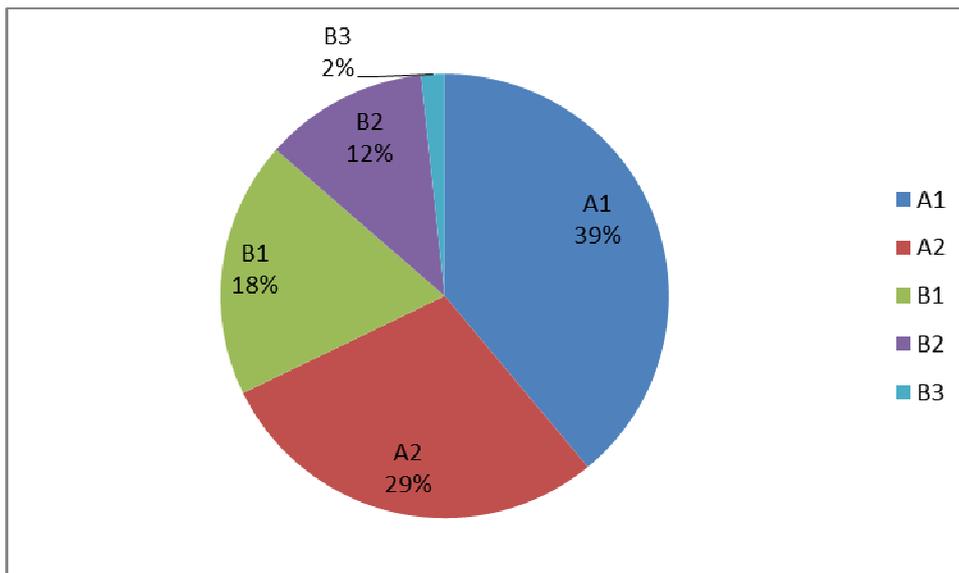


Figura 2 – Frequência relativa das classificações dos estudos citados segundo o Qualis – CAPES.

A maioria dos estudos foi conduzida na Europa, América e Ásia. O Brasil ainda carece de pesquisas sobre o tema.

5.1 Fisiopatologia da HPB e do CP

A próstata é uma pequena glândula masculina, cujo peso normal é de aproximadamente 20g. Ela é responsável pela produção de 40% a 50% dos fluidos que constituem o sêmen ou esperma, tendo uma função biológica importante na fase reprodutora do homem, conferindo proteção e nutrientes fundamentais à sobrevivência dos espermatozoides (TONON; SCHOFFEN, 2009).

Assim como os outros tecidos e órgãos do corpo, a próstata é composta por células, que normalmente se dividem e se reproduzem de forma ordenada e controlada durante a mitose, contudo, quando ocorre uma disfunção celular que altere este processo de divisão e reprodução, produz-se um excesso de tecido, que dá origem ao tumor, podendo este ser classificado como benigno ou maligno (DINI; KOFF, 2006). A próstata pode ser sede desses dois processos: o crescimento benigno, chamado de (hiperplasia benigna prostática) HPB, e o maligno, denominado CP, podendo este último surgir associado ou não ao crescimento benigno. A velocidade de crescimento do CP é lenta, porém, esse crescimento pode levar a próstata a atingir volumes de três a cinco vezes em relação à normalidade (CALVETE et al., 2003).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), nos estágios iniciais, o câncer limita-se à próstata, entretanto, se deixado sem tratamento, poderá invadir órgãos próximos como vesículas seminais, uretra e bexiga, bem como espalhar-se para órgãos distantes como ossos, fígado e pulmões, quando se torna incurável e com alto risco obituário (INCA, 2013).

A HPB é uma das patologias relacionadas com a idade mais comum no sexo masculino, onde cerca de metade dos homens com mais de 70 anos apresentam o quadro (WEBBER, 2006). O CP, nos Estados Unidos, possui causa familiar em 20% dos diagnósticos. Nesse caso a patologia tende a aparecer em idades inferiores às mostradas pelas estatísticas, que indicam idades acima de 50 anos de idade (SUZUKI; MATSUI; OHTAKE, 2013).

Os sintomas mais comuns de HPB são o desconforto ao urinar, redução do volume e do fluxo urinário em função da compressão na uretra induzida pelo aumento de volume da próstata. Esses sintomas são utilizados como parâmetros de avaliação em pesquisas para diagnosticar o estágio de evolução da doença (BERGES; KASSEN; SENGE, 2000).

Atualmente, o método de detecção da HPB ocorre a partir de taxas elevadas do Antígeno Prostático Específico (PSA). Há evidência de que a obesidade, resistência à insulina e elevada circunferência de cintura também estão relacionadas com maior incidência de HPB (FRIDRICH et al., 2012). Isso ocorre pela proliferação das células estromais e epiteliais prostáticas causada por complexas alterações citológicas na proliferação, diferenciação, apoptose e senescência (LEE; PEEHL, 2004). Para o crescimento glandular é necessário um ligante no receptor androgênico para induzir a transcrição de genes mitóticos (ASKEW et al., 2007). O principal fator causal da HPB é a atividade aumentada do hormônio Dihidrotestosterona (DHT), que deriva do hormônio testosterona em reação catalisada pela enzima 5 α -redutase (5 α R). A reação intracelular mais comum se dá através da testosterona, mas altas concentrações de 5 α -androstana-3 α ,17 β -diol (androstenediol) e sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) podem influenciar na androgenia (MOHLER et al., 2011).

A DHT é o andrógeno mais potente em humanos e o interesse científico nesse hormônio adquire tendências crescentes tanto em relação à caracterização sexual primária e secundária, assim como possíveis patologias associadas a esse

hormônio como CP, câncer mama e doença de Alzheimer (MARCHETTI; BARTH, 2013). A atividade do DHT ao se ligar no receptor androgênico induz reações mitóticas nas células prostáticas, sendo assim, um fator importante na HPB e na sua possível evolução para CP (MARCHETTI; BARTH, 2013, ASKEW et al., 2007).

Ao inibir 5 α R, reduz-se as concentrações de DHT, sendo assim, uma das formas mais comuns de tratamento de HPB e CP. Inibidores de 5 α R podem prevenir em até 25% a incidência de CP e aumentar a detecção de câncer prostático avançado (REED; PAREK, 2009). Essas evidências também foram observadas por Wan (2012), sendo o fato relacionado a uma maior facilidade na leitura dos resultados de biópsias.

Existem duas isoformas da enzima 5 α R (1 e 2). A forma mais predominante em próstatas saudáveis é 5 α R2. Em tumores benignos é mais encontrada 5 α R1 (THOMAS et al., 2007). A inibição dessa enzima é importante no diagnóstico e a inibição dual confere um bom prognóstico ao tratamento, induzindo máxima supressão de DHT (RITTMASER, 2008).

Além das vias de patogênese induzidas por DHT, também existem outros mecanismos importantes de serem citados. O estresse oxidativo pode ser importante fator causal na patogênese de HPB e CP. Por outro lado, quantidades excessivas de Espécies Radicais de Oxigênio (ERO) são capazes de induzir apoptose, reduzindo o crescimento e metástase *in vitro*. (DAS; SUMAN; DAMODARAN, 2013). Há também pesquisas que atestam correlação positiva entre acúmulo de cádmio (Cd) e chumbo (Pb) e maior incidência de HPB, por redução das defesas antioxidantes naturais (PANDYA et al., 2013).

Outro mecanismo de patogenia de HPB e CP que tem ganhado importância atual é a inflamação crônica. (ROBERT, et al., 2010). Existe correlação positiva entre inflamação, aumento de PSA e aumento do volume prostático (WU et al., 2011). A célula tumoral é capaz de produzir citocinas inflamatórias de atividade autócrina e parácrina como a interleucina-8 (IL-8) (FIBBI et al., 2010). Há indícios que estímulos bacterianos não-infecciosos estejam envolvidos nessa patogênese (FIBBI et al., 2010). Sabe-se que a interrupção da produção de IL-8 pode interromper o crescimento prostático, pois reduz a atividade da ciclooxigenase-2 (COX2), prostaglandina-2 (PGE2), limitando a translocação nuclear de fator nuclear Kappa-B (NF κ B), importante indutor de proliferação tumoral. Assim, uma terapia

imunomoduladora pode ter efeito anti-proliferativo na HPB e no CP (PENNA et al., 2009b), o que pode ocorrer por vias diferentes da inibição de 5 α R como pelo análogo de calcitriol (vitamina D) elocalcitol (CRESCIOLI et al., 2003, PENNA et al., 2009b).

As células tumorais são capazes de expressar receptores do tipo Toll (TLR) transmembranáticos, e seus ligantes aumentam interleucinas inflamatórias (IL-8, IL-10 e IL-6), aumentam fatores co-estimulatórios para Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) de classe 1 e 2, relacionadas com reconhecimento e apresentação de antígenos, induzindo assim, células CD4+ a aumentarem sua reatividade à células afetadas por HPB. Interferon-gamma (IFN- γ) e IL-17 co-regulam as citocinas supracitadas por feedback positivo, fornecendo suporte para a relevância da inflamação em HPB (PENNA et al., 2009a).

Complementando a influência do desequilíbrio imunológico na patogenia da HPB, linfócitos T auto-reativos ajudam a configurar uma característica auto-imune à doença. Outras causas podem resultar do estresse imune por estímulo bacteriológico. Aumentos de IFN- γ e IL-15 estão relacionadas com ativação crônica de Linfócitos TCD4+. Com a infiltração desses, aumenta-se por feedback positivo a produção de IFN- γ e IL-17 e é reduzido o TGF- β , sendo esse, importante para a redução do risco de HPB. Adicionalmente, a desregulação de IL-17 é responsável por estimular IL-8 e IL-6, citocinas chaves para o crescimento de células estromais prostáticas. (KRAMER; MITEEREGGER; MARBERGER. 2007).

Outro indicativo da importância da inflamação em HPB e CP é que IL-2 e IFN- γ induzem maior expressão de Proteína Quimiotática para Macrófagos (MCP1), induzindo maior infiltração de macrófagos no tecido prostático (FUJITA et al., 2010).

Um estudo de revisão realizado por De Nunzio et al. (2011) tentou elucidar a relação entre inflamação, estresse oxidativo e HPB e CP. A pesquisa verificou que, em tecidos afetados ocorre maior infiltração de Linfócitos CD3+, TCD4+, CD19, CD20, Linfócitos B e Macrófagos. Além disso, baixos níveis de glutathione S-transferase estão relacionados com transição de atrofia prostática para neoplasia intraepitelial de nível elevado, uma via de patogênese de CP independente de HPB. Esse trabalho afirma não haver evidências de que fármacos anti-inflamatórios reduzam incidência, progressão ou regressão de HPB ou CP.

Outro dado intrigante é que o DHT exerce função imunomoduladora em células estromais inibindo NFκB e suprimindo IL-8, IL-6 e Fator de crescimento básico para fibroblastos (bFGF) (VIGNOZZI et al., 2012). Nesse sentido, se a característica do tumor for inflamatória, suprimir a produção de DHT pode não ser efetiva no controle da progressão da doença. E em casos da doença já instalada, a presença de hormônios estrógenos como 17α-estradiol e 17β-estradiol podem ser agentes anti-angiogênicos, reduzindo-se o poder mitótico, pela menor nutrição do tumor e reduzindo o poder metastático pela menor capacidade de translocação celular (WEN et al., 2013).

Deste modo, pode ser destacado que a fisiopatologia de HPB e CP é complexa, onde tanto o desequilíbrio dos hormônios andrógenos, estresse oxidativo e estresse imune podem estar envolvidos de modo sinérgico e simultâneo ou não, necessitando de avaliação adequada para a boa condução do tratamento, fornecendo um melhor prognóstico.

O desenho esquemático dos fatores determinantes em HPB e CP apresentados na revisão está expresso na figura 3.

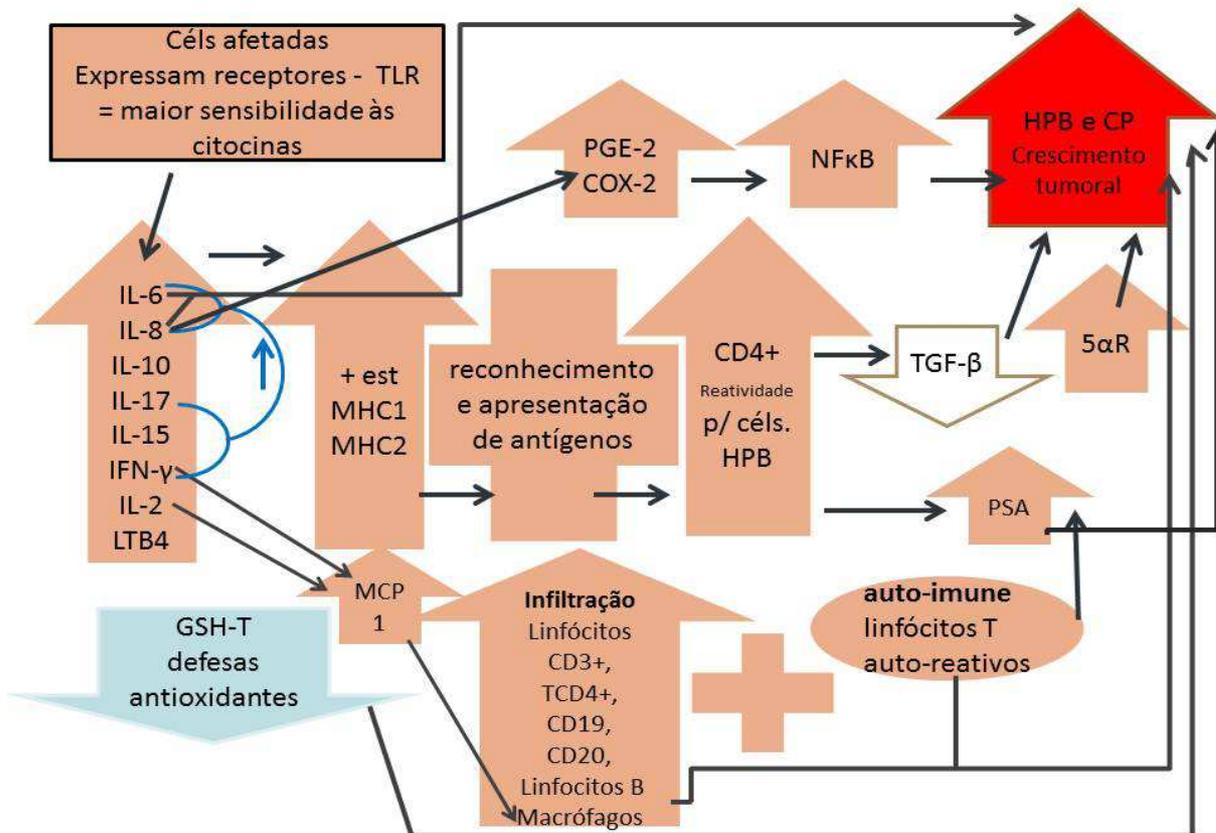


Figura 3 – Esquema de dos fatores determinantes em HPB e CP.

5.2 Compostos bioativos do abacate.

Desde as civilizações primitivas, passando pela antiguidade clássica, pelos estudos de Hipócrates, comunidades tribais e medicinas integrativas, tem-se buscado a cura e prevenção de doenças à partir da alimentação. Estudos atuais têm demonstrado que alguns alimentos possuem capacidade de interferir no metabolismo humano de modo a terem efeito terapêutico, sendo conhecidos como alimentos funcionais. Esses benefícios ocorrem em função da existência de compostos bioativos capazes de regular o metabolismo humano (ANJO, 2004)

No presente estudo serão apresentados trabalhos que evidenciem interferências do β -sitosterol, β -criptoxantina, luteína, Vitamina E (α -tocoferol) e ácido Oléico (ω -9) presentes no abacate na fisiopatologia de HPB e CP.

5.2.1 β -sitosterol (BSS)

O BSS é um fitoesterol encontrado em abundância no abacate. Enquanto o amendoim que é considerado fonte de BSS possui entre 61 e 114mg de BSS por 100g de alimento (AWAD et al., 2000), o abacate possui cerca de 76mg de BSS por 100g de alimento (DUESTER, 2001). Essa quantidade parece ser semelhante ao observar o peso dos alimentos, mas ressalta-se que enquanto 100g de amendoim oferecem cerca de 638 Kcal, enquanto em 100g de abacate têm-se apenas 177Kcal (NEPA-UNICAMP, 2011) tornando assim, o consumo de BSS muito mais viável através do abacate.

Há tempos o BSS é conhecido como inibidor de 5α R (PRAGER et al., 2002), possuindo aplicação em tratamentos como alopecia androgênica, também causados por excesso de atividade dessa enzima e altas taxas de DHT.

Um trabalho de revisão realizado por McNicholas e Kirby (2011) apresentou várias estratégias capazes de compor tratamento contra HPB como inibidores fármacos de 5α R, inibidores de α -bloqueadores, BSS e outros extratos de plantas como *Urtica dioica* e *Sphaerantus indicus*, considerando-os eficazes.

Apesar de existirem trabalhos de revisão que não apontam evidências de que o BSS seja melhor que o placebo (WEHRBERGER et al., 2012). Contudo, outro trabalho de revisão executado por Azimi et al (2012) em humanos mostra que o BSS é tão efetivo quanto Tamsulosina, fármaco utilizado para inibir 5α R e se o BSS for combinado com extrato de *Urtica Dioica*, sua efetividade equivale à da finasterida

que é a droga com maior potencial de supressão de DHT, porém, apresentando menos efeitos colaterais.

Em estudo experimental *in vitro*, investigando efetividade do BSS em alopecia androgênica e inflamação em queratinócitos, o BSS foi capaz de suprimir vias inflamatórias semelhantes aos descritos em HPB, com redução de IL-17, IL-6 e Leucotrienos de série B tipo 4 (LTB₄), além de reduzir atividade de 5αR (CHITTUR; PARR; MARCOVICI, 2011).

Outro experimento *in vitro*, testou o BSS conjuntamente aos polifenóis do cacau em diferentes concentrações em células tumorais prostáticas locais e metastáticas. O composto era formado de 0,72% de polifenóis do cacau com 10⁻⁶% a 10⁻³% de BSS sintético com aplicação do extrato com concentração de a 0,001% em células. A pesquisa revelou que a fórmula com maior concentração de BSS inibiu completamente o crescimento de células tumorais locais e metastáticas, entretanto não foi observado sinergismo entre polifenóis do cacau e BSS. Não houve alteração em células normais, sendo um indicativo de segurança (JOURDAIN et al., 2006).

Em cultura de células tumorais prostáticas expostas ao BSS, a substância se mostrou efetiva em aumentar TGF-β₁, fator protetor do CP supracitado no presente trabalho, enquanto células não tratadas com BSS continuaram aumentando o risco de proliferação tumoral através de expressão e translocação para a membrana de proteínas intermediárias relacionadas com CP (KASSEN; BERGES; SENGE, 2000).

Trabalhos experimentais com ratos utilizando diversas metodologias investigaram a efetividade do BSS em HPB. Em estudo por 28 dias, com HPB induzida por injeção subcutânea de testosterona, utilizando de 10mg/kg a 20mg/kg de BSS através do extrato da planta *Sphaerantus indicus*, foi verificado redução no PSA (NAHATA; DIXIT, 2011). Posteriormente, os mesmos pesquisadores testaram a mesma dosagem de BSS extraídos da planta *Urtica dioica* e compararam com o uso da droga finasterida. Houve a mesma efetividade no tratamento de HPB, sendo que o composto foi melhor absorvido quando solubilizado em compostos lipídicos do que em compostos álcoois (NAHATA; DIXIT, 2012a). Mesmo resultado foi encontrado com mesma metodologia e dosagem de BSS à partir do extrato de *Ganoderma lucidum* (NAHATA; DIXIT, 2012b). Esse fato assume importância no presente trabalho, visto que a característica lipídica do abacate o torna um veículo adequado para a biodisponibilidade do BSS.

Wilt et al. (2000) em uma meta análise de 519 trabalhos randomizados com testes duplo-cegos e controle por placebo com durações entre 4 e 26 semanas avaliaram a eficácia de BSS e medicamentos usuais em HPB. Apesar do trabalho ter sido inconclusivo em relação a alterações no volume prostático, os desfechos secundários verificaram melhoras nos sintomas como redução na noctúria, e melhora nos testes urodinâmicos como pico e média de fluxo urinário e redução do volume urinário residual. Outro resultado importante foi o alto relato de efeitos colaterais aos medicamentos convencionais, o que não ocorreu com BSS.

Berges et al (1995) encontraram resultado semelhante em estudo onde o BSS foi utilizado na dose de 20mg, 3 vezes ao dia. Outro trabalho conduzido pelo mesmo grupo de pesquisa, com delineamento diferente encontrou resultados interessantes: O estudo durou 18 semanas com controle duplo-cego na primeira fase e foi realizado em duas fases em pacientes com HPB. Na primeira fase um grupo recebeu 10mg (n=38) de BSS e outro recebeu placebo (n=27). Na segunda fase, o grupo que recebeu BSS poderia optar por continuar o tratamento ou suspendê-lo. O grupo que recebeu o placebo na primeira fase poderia iniciar o tratamento com BSS ou continuar sem o tratamento. O primeiro grupo a receber o BSS apresentou melhoras significativas no volume urinário residual e fluxo urinário máximo. O grupo que continuou, manteve os resultados. Já o que interrompeu, piorou o volume urinário residual e manteve o fluxo urinário máximo. Do primeiro grupo placebo, o grupo que passou a utilizar o BSS obteve os mesmos resultados que o grupo teste da primeira fase para todas as variáveis testadas. Os pacientes que escolheram interromper o tratamento não mostraram sinais claros de melhora (BERGES; KASSEN; SENGE, 2000).

Assim, o β -sitosterol se mostra capaz de interferir nos mecanismos hormonais relacionados à patogenia de HPB e com potencial imunomodulador ainda pouco explorado. Deste modo, é fundamental fomentar novas pesquisas com o BSS em função do seu potencial na prevenção e tratamento de HPB. Kim et al (2012) corroboram essa ideia, mostrando que mesmo com bons trabalhos e sem evidências de efeitos colaterais, os estudos com fitoterápicos produzidos à partir do BSS não são atualizados desde 2000.

Na tabela 1 é comparada a quantidade de BSS contida no abacate e a dosagem utilizada em animais e em humanos, mostrando que a administração de BSS através do abacate é viável.

Tabela 1- Quantidade de β -sitosterol em abacates e dosagens utilizadas em estudos experimentais em humanos e animais.

Fonte/estudo	β -sitosterol	Efeitos
Abacate - 100g - DUESTER, 2001	76mg	n/a
Animais - NAHATA; DIXIT (2011)	10mg/kg/dia	↓PSA
Humanos - BERGES et al (1995)	60mg/dia	↓noctúria e melhora em testes urodinâmicos
Humanos - BERGES; KASSEN; SENGE (2000)	10mg/dia	e melhora em testes urodinâmicos

n/a – não se aplica

5.2.2 Antioxidantes

O abacate é um alimento rico em nutrientes antioxidantes como Vitamina E (α -tocoferol), β -Criptoxantina e luteína, os últimos são carotenóides com atividade pró-vitamina A e são considerados poderosos antioxidantes (WANG et al., 2012). Considerando que o estresse oxidativo é fator causal importante na fisiopatologia de HPB e CP, há trabalhos que investigam suas correlações.

Na tabela 2 é mostrado que o abacate, apesar de não ser a maior fonte de Luteína e β -criptoxantina é um alimento rico em ambos simultaneamente e em função do seu teor lipídico, pode favorecer a absorção dos mesmos por serem lipossolúveis.

Tabela 2 - quantidade de carotenóides (μ g)em 100g dealimentos fonte

Alimento	β -criptoxantina(μ g/ 100g)	Luteína (μ g/ 100g)
Abacate ¹	25	293
Acerola ²	50	160
Mamão ²	810	n
Milho verde ²	60	430
Abobora ²	ns	1800
Pimentão ²	ns	770
Alface ²	ns	1000

¹ LU et al, 2005

² RODRIGUEZ-AMAYA, KIMURA, AMAYA-FARFAN, 2008

ns – não significante

A tabela 3 mostra que o abacate é fonte de α -tocoferol, fornecendo 19,1% da necessidade diária em 100g de alimento.

Tabela 3 - Quantidade de α -tocoferol em relação às DRI's

	α -tocoferol (mg)	RDA/AI (mg/d)	%DRI
Abacate (100g) ¹	2,87	15	19,1%

¹ LU et al, 2005

² Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000)

Apesar de haverem pesquisas que apontem que antioxidantes não apresentam evidências de efetividade na prevenção ou tratamento de HPB e CP (GOODMAN et al., 2003), existem trabalhos que apontam para informações diferentes. Por exemplo, a pesquisa de coorte de Beydoun et al (2011) mostrou que existe relação positiva entre consumo de alimentos ricos em carotenoides e prevenção de CP, através de concentração plasmática dos mesmos.

Lewis et al (2009) relacionou o CP com antioxidantes nos EUA. O grupo amostral foi composto de 382 controles e 478 diagnosticados com CP. Em caucasianos, foi verificada uma relação do aumento do risco de câncer com baixo consumo de fibras, vitamina C, β -Criptoxantina, folato, genisteína, daidzeína e frutas. Em negros, foi observado maior risco com baixos níveis de α -caroteno, β -Criptoxantina, vitamina C e frutas, além de maior risco com consumo excessivo de proteínas e grãos.

Zhang et al (2007) ao avaliar níveis plasmáticos de antioxidantes em um estudo de coorte composto por pessoas diagnosticadas com CP (n=197) e controles (n=197), afirmaram que maiores concentrações de β -criptoxantina, luteína, zeaxantina e licopeno plasmáticos reduzem risco de CP. Schuurmann et al (2002) já havia encontrado resultado semelhante em grupo amostral menor em relação aos mesmos nutrientes.

Um outro estudo de coorte avaliou a incidência de sintomas de HPB em homens acima de 60 anos sem intervenção cirúrgica prostática (n=2497). Os sintomas avaliados foram noctúria, hesitação urinária, esvaziamento incompleto da bexiga, baixo fluxo urinário. Foi atestado que altas concentrações plasmáticas de β -criptoxantina, α -tocoferol, licopeno e selênio apresentavam correlação negativa com a incidência desses sintomas (ROHRMANN et al., 2004).

Considerando o estresse oxidativo e suas relações com a inflamação como causa de HPB e CP, indivíduos entre 40 e 80 anos diagnosticados com CP entre 1998 e 2003 (n=193) e controles (n=197) foram comparados em relação a polimorfismos de COX2 (rs689466) IL-8 (rs4073). O polimorfismo não foi considerado um risco para CP, contudo, resultados interessantes foram encontrados. Altas concentrações plasmáticas de β -criptoxantina e outros carotenoides potencializaram efeitos protetores de COX2 e reduziu a atividade de IL-8 (ZHANG et al., 2010b). Em período anterior, o grupo de pesquisa liderado pelo mesmo pesquisador já havia encontrado que alterações e alelos defeituosos relacionados à enzimas antioxidantes, aumentam o risco de CP, porém, esse risco é diminuído em indivíduos com maior concentração plasmática de β -criptoxantina e α -tocoferol (ZHANG et al., 2010a). A vitamina E já era estudada há mais tempo e foi um dos primeiros antioxidantes a mostrar efeito protetor em relação ao risco de CP (HUANG et al., 2003).

Para evidenciar o efeito desses antioxidantes na modulação do CP foi utilizado o extrato de abacate e de luteína em células prostáticas cancerosas de duas linhas *in vitro*, as LNCaP (andrógeno dependente) e PC-3 (andrógeno independente). Foi avaliada a proliferação e crescimento das células tumorais. Nesse estudo, o extrato do abacate foi mais efetivo que o uso da luteína. (LU et al., 2005).

Sendo o abacate rico em α -tocoferol, luteína, β -criptoxantina, além de outros carotenóides, é um alimento que pode compor estratégia importante na redução do estresse oxidativo, que se mostra como um dos fatores causais das patologias em estudo.

5.2.3 Ácido Oléico

O abacate é um alimento rico em ácido Oléico- ω -9 (LU et al., 2009). Assim como a concentração plasmática de antioxidantes se mostra relacionada positivamente com a proteção para o CP, a concentração de gordura saturada e gorduras poli-insaturadas ω -6 parecem aumentar o risco para CP (BRASSET et al., 2013). Este estudo mostrou também que esse risco pode ser diminuído com maiores concentrações de lipídios monoinsaturados, principalmente o ácido Oléico.

Jackson et al. (2012) encontraram resultados semelhantes ao avaliar homens com diagnóstico recente de CP (n=209) e controles (n=226) na Jamaica. Quantidades elevadas no sangue de ácido-linolênico foram relacionadas com maior risco para CP, enquanto maiores taxas de ácido Oléico apresentaram correlação negativa com a incidência de CP. Nesse estudo, o ω -9 foi relacionado com o consumo de abacate, por ser uma fruta de consumo comum no país e uma das poucas fontes locais desse tipo de lipídio.

Em 2009, foi investigada a ação de vários tipos de lipídio na proliferação de células tumorais LNCaP e na expressão de RNA para PSA *in vitro* (LIU; SHIMIZU; KONDO, 2009). Nesse trabalho o ácido láurico (saturado), o ácido Oléico (monoinsaturado ω -9) e o ácido alfa-linolênico (poliinsaturado ω -3) foram capazes de reduzir a proliferação de células LNCaP e reduziram a expressão gênica para PSA. O mecanismo não foi elucidado, mas sugere-se que pode haver atividade inibitória em 5 α R.

Sendo o ácido Oléico um lipídio correlacionado negativamente com a prevalência de CP, principalmente, a partir do consumo do abacate e com ensaios mostrando atividade antiproliferativa de células prostáticas tumorais e reduzindo a expressão de PSA, o seu consumo regular pode ser importante no combate ao risco de CP.

A tabela 4 mostra que o abacate está entre as maiores fontes de ácido oleico.

Tabela 4 - Dosagem relativa lipídica de ácido oléico em alimentos fonte

Alimento	Dosagem lipídica relativa de ácido oléico
Abacate ¹	60%
Amendoim ²	40,80%
Azeite de oliva ²	75,50%

¹ LU et al., 2009

² NEPA-Unicamp, 2011

Na figura 4, está o esquema de como os compostos bioativos do abacate podem interferir na fisiopatologia de HPB e CP, de acordo com a revisão

apresentada.

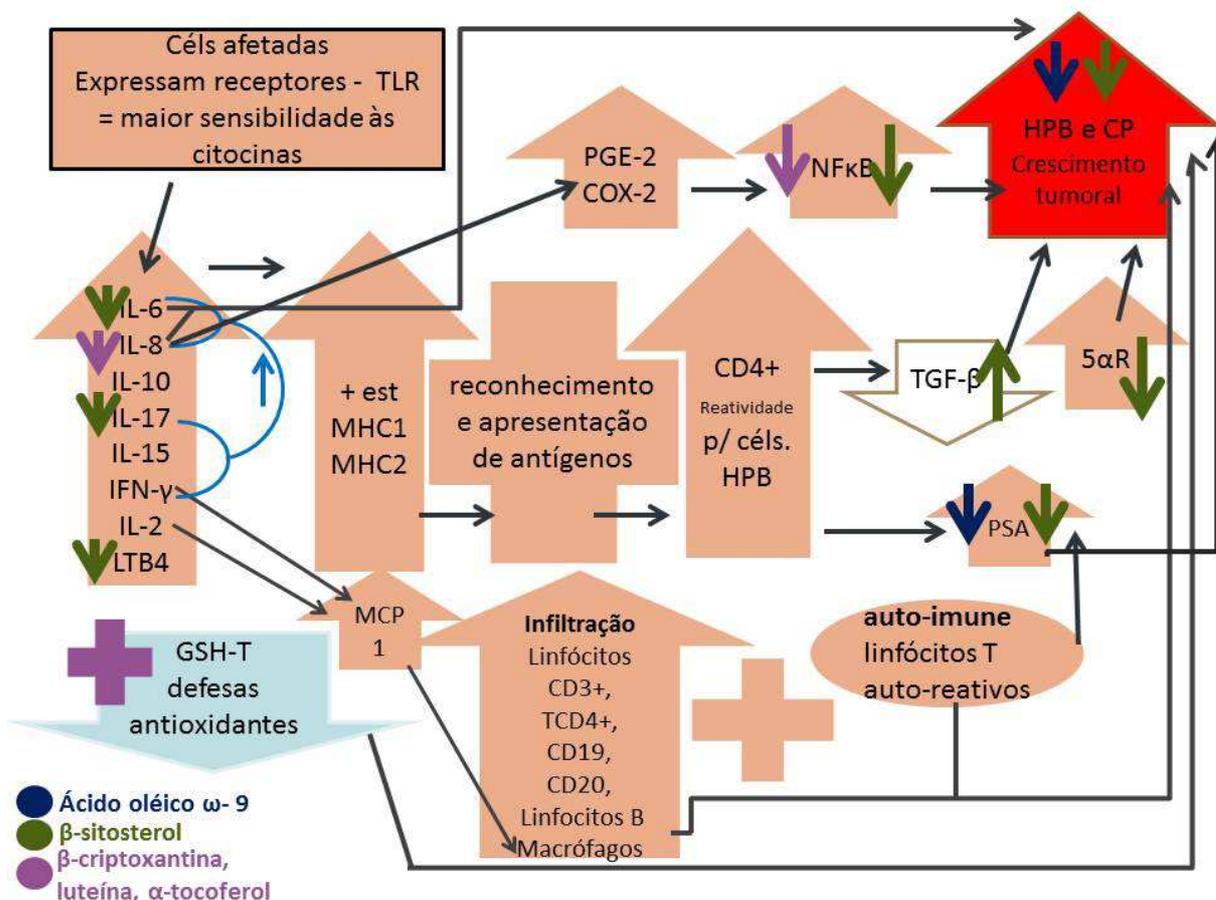


Figura 4. Esquema de como os compostos bioativos do abacate podem interferir na fisiopatologia de HPB e CP.

6. Considerações Finais

Os compostos bioativos do abacate como β -sitosterol, β -criptoxantina, luteína, vitamina E (α -tocoferol) e ácido Oléico (ω -9) se mostram capazes de interferir nas vias de patogênese de HPB e CP em relação à androgenia, reduzindo a atividade da 5α -redutase; no combate ao estresse oxidativo, sendo fonte de antioxidantes; assim como pode ser capaz de reduzir a inflamação crônica, apresentando efeitos imunomoduladores.

Considerando a complexidade das patologias e que uma via pode predominar sobre outra no desenvolvimento das doenças, uma estratégia que consiga interferir nesses mecanismos ao mesmo tempo e de modo sinérgico pode ser importante para uma boa prevenção ou prognóstico.

Outro motivo para se incentivar o consumo regular do abacate é que ele é capaz de reduzir a inflamação pós-prandial induzida por alimentação inadequada, suprimindo a resposta aguda de NF κ B, sendo um redutor de danos ao organismo em relação à inflamação crônica, se utilizado regularmente (LI et al., 2013).

Outro fato de relevante importância é que sendo patologias complexas, medidas isoladas podem não ser tão efetivas. Há trabalhos que mostrem relação positiva entre sobrepeso e intolerância à glicose com a HPB e CP. Assim, a adoção de hábitos alimentares saudáveis é medida fundamental para evitar distúrbios metabólicos que aumentem o risco dessas doenças e o consumo regular e adequado de frutas é negativamente relacionado ao consumo de açúcares e gorduras (LEVY-COSTA et al., 2005). Deste modo, o uso do abacate pode ser um aliado no combate a esses males, não só por seus efeitos diretos, mas também compondo estratégia efetiva para melhorar comportamento alimentar.

Contudo, mesmo com evidências de seu efeito sobre as patologias e havendo trabalhos de coorte que relacionem o consumo de abacate com redução epidemiológica de HPB e CP, há uma necessidade de mais pesquisas que investiguem sobre o efeito direto do consumo do abacate em humanos acometidos por essas patologias para afirmar de modo categórico seus reais efeitos e quantificar doses terapêuticas, além de risco de toxicidade. Estudos futuros que abordem o tema podem ser úteis para a sociedade, principalmente no Brasil, onde o abacate é bem distribuído regionalmente, pouco sazonal e economicamente acessível, podendo compor estratégia de saúde pública na prevenção e combate à HPB e CP.

O nutricionista dotado dessas informações é fundamental a um bom trabalho de prevenção dessas patologias, visto que uma série de hábitos inadequados e as consequências físicas e fisiológicas disso estão relacionadas com maior risco para HPB e CP. Além disso, a carência de nutrientes reguladores também oferece risco, assim como o aumento do consumo de substâncias potencialmente tóxicas, mostrando assim a necessidade de um planejamento adequado em relação à tipos de alimento, combinações que favoreçam a absorção dos nutrientes, modo de preparação que preserve os mesmos e a quantidade, proporção e equilíbrio entre os alimentos. Nesse contexto, o abacate pode ser um alimento importante para compor a dieta na prevenção de HPB e CP.

7. Referências

ANAND, P.; KUNNUMAKARA, A.B.; SUNDARAM, C.; HARIKUMAR, K.B.; THARAKAN, S.T.; LAI, O.S.; SUNG, B.; AGGARWAL, B.B. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*, v. 25, n. 9. Set. 2008.

ANJO, D. L. C. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*. v. 3, n. 2, p. 145-154, 2004.

ASKEW, E.B.; GAMPE, R.T.; STANLEY, T.B.; FAGGART, J.L.; WILSON, E.M. Modulation of androgen receptor activation function 2 by testosterone and dihydrotestosterone. *J Biol Chem*, v. 282, 2007.

AWAD, A.B.; CHAN, K.C.; DOWNIE, A.C.; FINK, C.S. Peanuts as a source of beta-sitosterol, a sterol with anticancer properties. *Nutr Cancer*, v. 36, n.2, p238-41, 2000.

AZIMI, H.; KHAKSHUR, A.A.; AGHDASI, I.; FALLAH-TAFTI, M.; ABDOLLAHI, M. A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products: perspective of new pharmacological agents. *Inflamm Allergy Drug Target*, v. 11, n. 3, p.207-21, Jun. 2012.

BASSETT, J.K.; SEVERI, G.; HODGE, A.M.; MACINNIS, R.J.; GIBSON, R.A.; HOPPER, J.L.; ENGLISH, D.R.; GILES, G.G. Plasma phospholipid fatty acids, dietary fatty acids and prostate cancer risk. *Int J Cancer*, Abr. 2013.

BERGES, R.R.; KASSEN, A.; SENGE, T. Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up. *BJU Int*, v. 85, n. 7, p. 842-6, Mai. 2000.

BERGES, R.R.; WINDELER, J.; TRAMPISCH, H.J., SENGE, T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet*, v. 17, n.345: 1529-32. Jun. 1995.

BEYDOUN, H.A.; SHROFF, M.R.; MOHAN, R.; BEYDOUN, M.A. Associations of serum vitamin A and carotenoid levels with markers of prostate cancer detection among US men. *Cancer Causes Control*, v. 22, n.11, p.1483-95, 2011.

BOUIC, P.J.; LAMPRECHT, J.H. Plant sterols and sterolins: a review of their immune-modulating properties. *Altern Med Rev*, v. 4, n. 3, p.170-7. Jun. 1999.

CALVETE, A. C.; SROUGI, M.; NESRALLAH, L. J.; DALL'OGGIO, M.F.; ORTIZ, V. Avaliação da extensão da neoplasia em câncer da próstata: valor do PSA, da porcentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason. *Prev. Assoc. Med. Bras*, v. 49, n. 3, p. 250-254, jul./set. 2003.

CHITTUR, S.; PARR, B.; MARCOVICI, G. Inhibition of inflammatory gene expression in keratinocytes using a composition containing carnitine, thioctic Acid and saw palmetto extract. *Evid Based Complement Alternat Med*, v. 2011, 2011.

CRESCIOLI, C.; FERRUZZI, P.; CAPORALI, A.; MANCINA, R.; COMERCI, A.; MURATORI, M.; SCALTRITI, M.; VANNELLI, G.B.; SMIROLO, S.; MARIANI, R.; VILLARI, D.; BETTUZZI, S.; SERIO, M.; ADORINI, L.; MAGGI, M. Inhibition of spontaneous and androgen-induced prostate growth by a nonhypercalcemic calcitriol analog. *Endocrinology*, v. 144, n. 7, p. 3046-57, Jul. 2003.

DAS, T.P.; SUMAN, S.; DAMODARAN, C. Reactive oxygen species generation inhibits epithelial-mesenchymal transition and promotes growth arrest in prostate cancer cells. *Mol Carcinog*, v. 8, 2013.

DE NUNZIO, C.; KRAMER, G.; MARBERGER, M.; MONTIRONI, R.; NELSON, W.; SCHRÖDER, F.; SCIARRA, A.; TUBARO, A. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*, v. 60, n. 1, p. 106-17, Jul. 2011.

DINI, L. I.; KOFF, W. J. Perfil do câncer de próstata no hospital de clínicas de Porto Alegre. *Rev. Assoc. Med. Bras*, v. 52, n. 1, p. 28-31, jan./fev. 2006.

DRI. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, 2000.

DUESTER, K.C. Avocado fruit is a rich source of beta-sitosterol. *J Am Diet Assoc*, v. 101, n.4, p. 404-5, 2001.

FIBBI, B.; PENNA, G.; MORELLI, A.; ADORINI, L.; MAGGI, M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Andro*, v.33, n. 3, p. 475-88, Jun. 2010.

FRIDRICH, A.D.; BONNEAU, G.A.; PEDROZO, W.R.; A. NOVAU, C.C.; PALACIOS, A.L. Obesity and insulin resistance relationship with elevated prostate specific antigen. *Rev. Cienc. Tecnol*; v. 14, n. 18, p.44-49, 2012.

FUJITA, K.; EWING, C.M.; GETZENBERG, R.H.; PARSONS, J.K.; ISAACS, W.B. Pavlovich, C.P. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, v. 70, n.5, p. 473-81, Abr, 2010.

GOODMAN, G.E.; SCHAFFER, S.; OMENN, G.S.; CHEN, C.; KING, I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: results and lessons learned from beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 12, n.6, p. 518-26, Jun. 2003.

HUANG, H.Y.; ALBERG, A.J.; NORKUS, E.P., HOFFMAN, S.C.; COMSTOCK, G.W.; HELZLSOUER, K.J. Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol*, v. 157. n. 4, p. 335-44, Fev. 2003.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Câncer de próstata. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/definicao>. Acesso em: 26 mar. 2013.

JACKSON, M.D.; WALKER, S.P.; SIMPSON-SMITH, C.M.; LINDSAY, C.M.; SMITH, G.; MCFARLANE-ANDERSON, N.; BENNETT, F.I.; COARD, K.C.; AIKEN, W.D.; TULLOCH, T.; PAUL, T.J.; WAN, R.L. Associations of whole-blood fatty acids and dietary intakes with prostate cancer in Jamaica. *Cancer Causes Control*, n.23, v. 1, p.23-33. Jan. 2012.

JOURDAIN, C.; TENCA, G.; DEGUERCY, A.; TROPLIN, P.; POELMAN, D. In-vitro effects of polyphenols from cocoa and beta-sitosterol on the growth of human prostate cancer and normal cells. *Eur J Cancer Prev*, v. 15, n. 4, p. 353-61, 2006.

KASSEN, A.; BERGES, R.; SENGE, T. Effect of beta-sitosterol on transforming growth factor-beta-1 expression and translocation protein kinase C alpha in human prostate stromal cells in vitro. *Eur Urol*, v.37, n. 6, p. 735-41, Jun. 2000.

KIM, T.H.; LIM, H.J.; KIM, M.S.; LEE, M.S. Dietary supplements for benign prostatic hyperplasia: An overview of systematic reviews. *Maturitas*, v. 73, n. 3, p.180-5, Nov. 2012.

KRAMER, G.; MITTEREGGER, D.; MARBERGER, M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol*, v. 51, n.5, p. 1202-16, Mai. 2007.

LEE, K. L.; PEEHL, D.M. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol*, v.172, p. 1784–91, 2004.

LEVY-COSTA, R.B.; SICHIERI, R.; PONTES, N.S.; MONTEIRO, C.A. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Rev. Saude Publica*, v. 39, n. 1, p. 47-57, 2005.

LEWIS, J.E.; SOLER-VILÁ, H.; CLARK, P.E.; KRESTY, L.A.; ALLEN, G.O.; HU, J.J. Intake of plant foods and associated nutrients in prostate cancer risk. *Nutr Cancer*, v. 61, n. 2, p.216-24, 2009.

LI, Z.; WONG, A.; HENNING, S.M.; ZHANG, Y.; JONES, A.; ZERLIN, A.; THAMES, G.; BOWERMAN, S.; TSENG, C.H.; HEBER, D. Hass avocado modulates postprandial vascular reactivity and postprandial inflammatory responses to a hamburger meal in healthy volunteers. *Food Funct*, v. 4, n. 3, p. 348-91, Fev. 2013.

LIU, J.; SHIMIZU, K.; KONDO, R. Anti-androgenic activity of fatty acids. *Chem Biodivers*, v. 6, n.1, p. 503-12, 2009.

LU, Q.; ZHANG, Y.; WANG, Y.; WANG, D.; LEE, R.; GAO, K.; BYRNS, R.; HEBER, D. California Hass Avocado: Profiling of Carotenoids, tocopherol, fatty acid, and fat content during maturation and from different growing areas. *J Agric Food Chem*, v.11, n. 57, 2009.

LU, Q.Y.; ARTEAGA, J.R.; ZHANG, Q.; HUERTA, S.; GO, V.L.; HEBER, D. Inhibition of prostate cancer cell growth by an avocado extract: role of lipid-soluble bioactive substances. *J Nutr Biochem*, v.16, n.1, p. 23-30, Jan. 2005

MARCHETTI, P.M.; BARTH, J.H. Clinical biochemistry of dihydrotestosterone. *Ann Clin Biochem*, v. 50, n. 2, p. 95-107, Mar. 2013.

MCNICHOLAS, T.; KIRBY, R. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS). *Clin Evid*, v.26, Ago, 2011.

MOHLER, J.L.; TITUS, M.A.; BAI, S.; KENNERLEY, B.J.; LIH, KENNETH, F.B.; TOMER, B. WILSON, E.M. Activation of the Androgen Receptor by Intratumoral Bioconversion of Androstanediol to Dihydrotestosterone in Prostate Cancer. *Cancer Res*, v.71, n. 4, p. 1486–1496, Fev. 2011.

NAHATA, A.; DIXIT, V.K. Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*, v.44, n.1, p. 396-409, Mai. 2012a.

NAHATA, A.; DIXIT, V.K. Ganoderma lucidum is an inhibitor of testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*, v.44, n.1, p. 160-74, Mai. 2012b.

NAHATA, A.; DIXIT, V.K. *Sphaeranthus indicus* attenuates testosterone induced prostatic hypertrophy in albino rats. *Phytother Res*, v. 25, n. 12, p. 1839-48, 2011.

NEPA –UNICAMP. TACO - Tabela brasileira de composição de alimentos - 4. ed. rev. e ampl. -- Campinas: NEPAUNICAMP, 2011.

PANDYA, C.; GUPTA, S.; PILLAI, P.; BHANDARKAR, A.; KHAN, A.; BHAN, A.; PRAJAPATI, A.; GUPTA, S. Association of Cadmium and Lead with Antioxidant Status and Incidence of Benign Prostatic Hyperplasia in Patients of Western India. *Biol Trace Elem Res*, v.152, n. 3, p. 316-326, Mar. 2013.

PENNA, G.; FIBBI, B.; AMUCHASTEGUI, S.; CORSIERO, E.; LAVERNY, G.; SILVESTRINI, E.; CHAVALMANE, A.; MORELLI, A.; SARCHIELLI, E.; VANNELLI, G.B.; GACCI, M.; COLLI, E.; MAGGI, M.; ADORINI, L. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immuno-mediated inflammation. *J Immunol*, v. 182, n.7, p. 4056-64, Abr. 2009a.

PENNA, G.; FIBBI, B.; AMUCHASTEGUI, S.; CORSIERO, E.; LAVERNY, G.; SILVESTRINI, E.; CHAVALMANE, A.; MORELLI, A.; SARCHIELLI, E.; VANNELLI, G.B.; GACCI, M.; COLLI, E.; MAGGI, M.; ADORINI, L. The vitamin D receptor agonist elocalcitol inhibits IL-8-dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways. *Prostate*, v. 69, n. 5, p. 480-93, Abr, 2009b.

PRAGER, N.; BICKETT, K.; FRENCH, N.; MARCOVICI, G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived

inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *J Altern Complement Med*, v.8, n. 2, p. 143-52, Abr. 2002.

REED, A.B.; PAREKH, D.J. The utility of 5-alpha reductase inhibitors in the prevention and diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol*, v. 19, n. 3, p. 238-42, Mai. 2009.

RITTMASER, R.S. 5alpha-reductase inhibitors in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer risk reduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v. 22, n. 2, p. 389-402, Abr. 2008.

ROBERT. G.; SALAGIERSKI, M.; SCHALKEN, J.A.; DE LA TAILLE, A. Inflammation and benign prostatic hyperplasia: cause or consequence? *Prog Urol*, v. 20, n. 6, p. 402-7, Jun. 2010.

RODRIGUEZ-AMAYA, D.B.; KIMURA, M.; AMAYA-FARFAN, J. Fontes Brasileiras de Carotenóides: Tabela brasileira de composição de carotenoides em alimentos. Brasília: MMA/SBF, 2008

ROHRMANN, S.; SMIT, E.; GIOVANNUCCI, E.; PLATZ, E.A. Association between serum concentrations of micronutrients and lower urinary tract symptom in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Urology*, v. 64, n. 3, p. 504-9, Set. 2004.

SALGADO, J.M; BIN, C.; MANSI, D.N.; SOUZA, A. Effect of the hass avocado (American Persea Mill) on hipercolesterolemic rats. *Ciênc. Tecnol. Aliment*; vol .28, n. 4, p. 922-928, 2008.

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia. As doenças que ocorrem na próstata. Disponível em: <http://www.sbu.org.br> Acesso em: 18 abr. 2013.

SCHUURMAN, A.G.; GOLDBOHM, R.A.; BRANTS, H.A.; VAN DEN BRANDT, P.A. A prospective cohort study on intake of retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands). *Cancer Causes Control*, v. 13, n. 6, p. 573-82, Ago. 2002.

SUZUKI, K.; MATSUI, H.; OHTAKE. Clinical and basic aspects of familial prostate cancer. *Cancer & Chemotherapy*, v. 40, n. 2, p. 159-63, Fev, 2013.

THOMAS, L.N.; DOUGLAS, R.C.; LAZIER, C.B.; GUPTA, R.; NORMAN, R.W.; MURPHY, P.R.; RITTMASER, R.S.; TOO, C.K. Levels of 5alpha-reductase type 1 and type 2 are increased in localized high grade compared to low grade prostate cancer. *J Urol*, v. 179, n. 1, p. 147-51, Jan. 2008.

TONON, T.C.A.; SCHOFFEN, J.P.F. Câncer de próstata: uma revisão da literatura. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 2, n. 3, p. 403-410, 2009.

VIGNOZZI, L.; CELLAI, I.; SANTI, R.; LOMBARDELLI, L.; MORELLI, A.; COMEGLIO, P.; FILIPPI, S.; LOGIODICE, F.; CARINI, M.; NESI, G.; GACCI, M.;

PICCINNI, M.P.; ADORINI, L.; MAGGI, M. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells. *J Endocrinol*, v. 214, n. 4, p. 31-43, 2012.

WAN, B. 5-alpha reductase inhibitors and prostate cancer prevention. *National journal of andrology*, v. 18, n. 12, p. 1059-61. Dez. 2012.

WANG, .Y; YANG, M.; LEE, S.GG; DAVIS, C.G.; KOO, S.I.; CHUN, O.K. Dietary total antioxidant capacity is associated with diet and plasma antioxidant status in healthy young adults. *J Acad Nutr Diet*, v.112, n. 10, p. 1626-35. Out. 2012.

WEBBER, R. Benign prostatic hyperplasia. *Clin. Evid*, v. 15, p. 1213–1226, 2006.

WEHRBERGER, C.; DREIKORN, K.; SCHMITZ-DRÄGER, B.J.; OELKE, M.; MADERSBACHER, S. Phytotherapy of benign prostate syndrome and prostate cancer: better than placebo. *Urologe A*, v. 51, n. 12, p. 1674-82, Dez. 2012.

WEN, J.; ZHAO, Y.; LI, J.; WENG, C.; CAI, J.; YANG, K.; YUAN, H.; IMPERATO-MCGINLEY, J.; ZHU, Y.S. Suppression of DHT-induced paracrine stimulation of endothelial cell growth by estrogens via prostate cancer cells. *Prostate*, v.73, n. 10, p. 1069-81, Fev. 2013.

WILT, T.; ISHANI, A.; MACDONALD, R.; STARK, G.; MULROW, C.; LAU, J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 3, 2000.

WU, Z.L.; YUAN, Y.; GENG, H.; XIA, S.J. Influence of immune inflammation on androgen receptor expression in benign prostatic hyperplasia tissue. *Asian J Androl*, v. 14, n. 2, p. 316-9. Mar. 2012.

ZHANG, J.; DHAKAL, I.; STONE, A.; NING, B.; GREENE, G.; LANG, N.P.; KADLUBAR, F.F. Plasma carotenoids and prostate cancer: a population-based case-control study in Arkansas. *Nutr Cancer*, v. 59, n. 1, p. 46-53, 2007.

ZHANG, J.; DHAKAL, I.B.; GREENE, G.; LANG, N.P.; KADLUBAR, F.F. Polymorphisms in hOGG1 and XRCC1 and risk of prostate cancer: effects modified by plasma antioxidants. *Urology*, v. 75, n. 4, p. 779-85, Abr. 2010a.

ZHANG, J.; DHAKAL, I.B.; LANG, N.P.; KADLUBAR, F.F. Polymorphisms in inflammatory genes, plasma antioxidants, and prostate cancer. *Cancer Causes Control*, v. 21, n.9, p. 1437-44, 2010b.

Sumário

1. Introdução	1
2. Objetivos	3
2.1. Objetivo Geral	3
2.2. Objetivos específicos	3
3. Justificativa	4
4. Materiais e métodos	6
4.1. Metodologia	6
5. Desenvolvimento	7
5.1. Fisiopatologia da HPB e do CP	8
5.2. Compostos bioativos do abacate	13
5.2.1. β-sitosterol (BSS)	13
5.2.2. Antioxidantes	16
5.2.3. Ácido Oléico	18
6. Considerações Finais	21
7. Referências	23

Siglário

5 α R - 5- α -redutase

bFGF - Fator de crescimento básico para fibroblastos

BSS – β -sitosterol

COX2 – Cicloxigenase 2

CP – Câncer prostático

DHEA – dehidroepiandrosterona

DHT – dihidroxitestosterona

HPB – Hiperplasia benigna prostática

IFN- γ – Interferon-gamma

IL-10 – Interleucina 10

IL-15 – Interleucina 15

IL-17 - Interleucina 17

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

INCA – Instituto Nacional de Câncer

LNCaP – Células tumorais prostáticas andrógeno-dependentes

LTB4 – Leucotrienos de série B tipo 4

MCP1 – Proteína Quimiotática para Macrófagos

MHC – Complexo Maior de Histocompatibilidade

NF κ B – Fator Nuclear Kappa B

PC-3 - Células tumorais prostáticas andrógeno-não-dependentes

PGE-2 – Prostaglandina 2

PSA – Antígeno Prostático Específico

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia

TCD4+ - Linfócitos T com Cluster de diferenciação 4 – ativada

TGF- β – Fator de transformação do crescimento

TH1 – Ramo Inflamatório

TH2 – Ramo colinérgico

TLR – Receptor do tipo Toll

ω -9 – ômega 9

Resumo

Introdução: Atualmente, o abacate é um alimento potencialmente funcional, em razão da sua quantidade de fibras solúveis, ácido oleico (ω -9), β -sitosterol (BSS), α -tocoferol, luteína e β -criptoxantina. O estudo de compostos bioativos derivados de alimentos vem ganhando importância científica nos últimos anos no controle, prevenção e tratamento de inúmeras patologias. Alguns desses compostos podem apresentar efeito no combate ao câncer. O câncer de próstata (CP) é uma patologia muito prevalente na nossa sociedade e seu aumento é parcialmente justificado pela melhora dos diagnósticos e aumento da expectativa de vida. O CP pode ocorrer de modo isolado ou a partir da evolução da hiperplasia benigna prostática (HPB), que tem como causas o excesso de ação andrógena, estresse oxidativo e estresse inflamatório. Considerando a conexão entre androgenia, estresse oxidativo e estresse inflamatório no desenvolvimento de HPB e CP e o potencial antioxidante, antiandrogênico, e imunomodulador dos compostos bioativos do abacate, é de importância científica o estudo de sua influência na fisiopatologia dessas doenças. O objetivo principal deste trabalho foi estudar por meio de revisão a influência do abacate e dos seus compostos bioativos na prevenção e tratamento de hiperplasia prostática benigna (HPB) e câncer prostático (CP). **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura sobre abacate, seus compostos bioativos e sua influência nas vias patogênicas e prevenção de HBP e CP. Foram consultados livros e periódicos virtuais indexados em: CAPES, PUBMED e SCIELO, à partir de 1995, utilizando as seguintes palavras-chave: abacate, câncer prostático, hiperplasia benigna prostática, PSA, β -sitosterol, β -criptoxantina, luteína, α -tocoferol, ácido oleico, e suas derivações, combinações e sinônimos em língua portuguesa e inglesa. **Desenvolvimento:** O β -sitosterol (BSS) é um fitoesterol capaz de inibir a enzima 5 α -redutase (5 α R), responsável pela conversão de testosterona em dihidrotestosterona. Em 100g de abacate são encontrados 76mg de BSS. Estudos *in vitro*, mostraram efetividade do BSS em suprimir vias inflamatórias semelhantes aos descritos em HPB, com redução de IL-17, IL-6 e leucotrienos de série B tipo 4 (LTB4), além de reduzir atividade de 5 α R. Estudos *in vitro* verificaram inibição do crescimento de células tumorais prostáticas com BSS. Bons resultados também foram encontrados em animais com o uso de BSS. Em humanos o BSS também se mostrou efetivo e com doses viáveis de serem reproduzidas através do consumo de abacate. O abacate é um alimento rico em nutrientes antioxidantes como vitamina E (α -tocoferol), β -criptoxantina e luteína. Os últimos são carotenoides considerados poderosos antioxidantes. Estudos de coorte evidenciam que altas taxas séricas de antioxidantes presentes no abacate estão relacionados com menor prevalência de HPB e CP, assim como enzimas com efeito protetor se mostram aumentadas e citocinas importantes na promoção da doença se mostram reduzidas com maior presença de carotenoides. Além disso, níveis séricos elevados de ácido oléico são relacionados com baixa prevalência de CP, principalmente, à partir o consumo do abacate. *In vitro*, o extrato de abacate se mostrou efetivo para inibir a proliferação de células tumorais prostáticas. **Considerações Finais:** Sendo o abacate um alimento acessível economicamente, pouco sazonal e com vários mecanismos protetores em relação a HPB e CP é de importância científica a ocorrência de novos estudos com o alimento para verificar sua capacidade de prevenir e tratar tais patologias e para definição de dosagem para humanos. Além disso, pode compor estratégia efetiva no abandono de maus hábitos alimentares relacionados com maior risco para essas doenças.

Abstract

Introduction: Currently, the avocado is potentially a functional food, because its amount of soluble fiber, oleic acid (ω -9), β -sitosterol (BSS), α -tocopherol, lutein and beta-cryptoxanthin. The study of bioactive compounds derived from food has been reaching scientific importance recently in the control, prevention and treatment of some diseases. Some of these compounds may have an effect against cancer. Prostate cancer (PC) is very prevalent in our society and its increase is partly explained by improved diagnosis and increased life expectancy. PC can occur isolated or from the development of benign prostatic hyperplasia (BPH), which has causes as the excessive androgenic action, oxidative stress and inflammatory stress. Considering the connection between androgyny, oxidative stress and inflammatory stress in the development of BPH and CP and the potential antioxidant, anti-androgenic, and immunomodulatory compounds of bioactive avocado, is scientifically important to study its influence on the pathophysiology of these diseases. The main objective of this work was to study by reviewing the influence of avocado and its bioactive compounds in the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PC). **Methods:** This is a review of avocado, their bioactive compounds and their influence on the pathogenic pathways and prevention of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. There has been consulted books and papers indexed in: CAPES, PUBMED and SCIELO, starting from 1995 using the following keywords: avocado, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, PSA, β -sitosterol, β -cryptoxanthin, lutein, α -tocopherol, oleic acid and its derivatives, combinations and synonyms in English and Portuguese. **Development:** β -sitosterol (BSS) is a phytosterol inhibitor of 5α -reductase (5α R), the enzyme responsible for the conversion of testosterone to dihydrotestosterone. It's found 76mg of BSS in 100g of avocado. In vitro studies have shown the effectiveness of BSS in suppressing inflammatory pathways that are similar to those described in BPH, with reduced IL-17, IL-6 and B-series leukotrienes type 4 (LTB 4), besides reducing activity of 5α R. In vitro studies observed growth inhibition in prostatic tumor cells with BSS. Good results were also found in animals using BSS. In humans, BSS was also effective and with feasible doses able to be reproduced by the consumption of avocado. The avocado is a food rich in antioxidant nutrients like Vitamin E (α -tocopherol), β -cryptoxanthin and lutein, considered powerful antioxidants. Cohort studies show that high serum levels of antioxidants in avocado are related to lower prevalence of BPH and PC, as well as enzymes with protective effect are shown enlarged and cytokines important in promoting disease were reduced with greater presence of carotenoids. Furthermore, high serum levels of oleic acid are associated with a low prevalence of PC, especially from avocado consumption. In vitro, avocado extract was effective to inhibit proliferation of prostate tumor cells. **Final considerations:** Being a food of affordable cost, with little seasonal changes and various protective mechanisms against BPH and PC. Scientific studies to check avocado's ability to prevent and treat such diseases and to define dosages for humans are important. Additionally, it's possible to compose an effective strategy for abandonment of poor eating habits associated with higher risk for these diseases.