



**CENTRO DE ENSINO UNIFICADO DE BRASÍLIA - CEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES**

**ANA MIKAELY PEIXÔTO**

**NUTRIÇÃO COMO FERRAMENTA COMPLEMENTAR DE PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO DO CÂNCER EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA**

**BRASÍLIA  
2022**



**ANA MIKAELY PEIXÔTO**

**NUTRIÇÃO COMO FERRAMENTA COMPLEMENTAR DE PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO DO CÂNCER EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro de Ensino Unificado de Brasília para obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Marina Zimmermann.

**BRASÍLIA**

**2022**

**ANA MIKAELY PEIXÔTO**

**NUTRIÇÃO COMO FERRAMENTA COMPLEMENTAR DE PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO DO CÂNCER EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro de Ensino Unificado de Brasília para obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Marina Zimmermann.

Brasília, 20 de junho de 2022.

**Banca Examinadora**

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Marina Zimmermann

Orientadora

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Francislete Rodrigues Melo

---

Prof. Dr. Carlos Alberto da Cruz Júnior

## RESUMO

O câncer é regularmente reportado como uma causa habitual de morte em cães, sendo que um a cada quatro será diagnosticado com essa doença ao longo de sua vida e aproximadamente metade dos cães maiores de dez anos virão a óbito em virtude disso. Alterações genéticas e não genéticas podem dar início ao câncer e nesse sentido destaca-se as não genéticas resultantes de inflamação, já que essa condição é capaz de converter o microambiente celular fisiológico em um microambiente tumoral, o que pode conduzir a mutações e por consequência ao início dessa doença. A inflamação é uma resposta fisiológica do sistema imunológico, porém os quadros crônicos, como os desencadeados nos casos de obesidade, podem atuar como iniciadores e mantenedores do câncer, visto que um microambiente inflamatório é rico em espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS) e citocinas pró-inflamatórias como interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Assim, estratégias que reduzam a inflamação do organismo podem prevenir o início e a progressão dessa doença, sendo a nutrição uma potente ferramenta que pode ser utilizada em protocolos preventivos, terapêuticos e paliativos que a envolvem, já que os nutrientes e os compostos bioativos presentes nos alimentos podem interferir na expressão gênica. Nos últimos anos, nutracêuticos como curcumina, licopeno, fibras, probióticos, ômega 3, epigallocatequina galato, cogumelos, vitamina D e resveratrol têm sido estudados como uma alternativa auxiliar no manejo do câncer e associados a diversos benefícios incluindo a prevenção e o auxílio em seu tratamento, bem como demonstram retardar a proliferação, a invasão e a metástase das células tumorais. Além disso, o tipo de alimentação pode favorecer o desenvolvimento dessa doença e, por isso, estratégias dietéticas como o jejum intermitente e a dieta cetogênica têm sido avaliadas com a finalidade de verificar os seus benefícios no manejo do câncer. Diante disso, a intervenção nutricional evidencia-se como uma ferramenta singular por estar associada ao retardo da progressão tumoral, à atenuação dos sinais físicos e metabólicos decorrentes do crescimento do tumor e ao aumento da qualidade de vida do cão com câncer.

**Palavras-chave:** nutracêuticos; jejum intermitente; dieta cetogênica; inflamação.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	5
2 METODOLOGIA.....	7
3 DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS TUMORAIS .....	8
3.1 MUTAÇÕES GENÉTICAS INDUTORAS DE CÂNCER .....	8
3.2 MICROAMBIENTE TUMORAL.....	11
4 NUTRIÇÃO E CÂNCER .....	15
4.1 NUTRACÊUTICOS.....	15
4.2 JEJUM INTERMITENTE .....	20
4.3 DIETA CETOGÊNICA .....	21
5 CONCLUSÃO.....	22
6 REFERÊNCIAS.....	23

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é regularmente reportado como uma causa habitual de morte em cães (ROMANO *et al.*, 2016), sendo que um a cada quatro será diagnosticado com essa doença ao longo de sua vida e aproximadamente metade dos cães maiores de dez anos virão a óbito em decorrência disso (WEIDNER *et al.*, 2017). Com maior frequência, esses animais apresentam neoplasias cutâneas, mamárias, linfohematopoiéticas e nos sistemas reprodutor e digestivo (REYS *et al.*, 2020), entretanto, apenas o câncer de mama representa mais de 40% de todos os tumores que acometem cadelas (ROCHA *et al.*, 2020).

Essa doença possui caráter genético, já que ocorre devido às sucessivas mutações em genes de células pós-zigóticas, o que pode alterar o funcionamento de proteínas responsáveis por regular os processos de sinalização intracelular, em especial quando essas mutações ocorrem em genes codificadores de proteínas (KIM, 2020). As células que apresentam proteínas de sinalização disfuncionais podem se tornar células tumorais e acabam desenvolvendo algumas capacidades, tais como: proliferação ilimitada e insensível à inibição do crescimento por contato, resistência à apoptose, estimulação da angiogênese e invasão de novos tecidos através da disseminação do tumor primário, sendo esse processo denominado de metástase (ROCHA *et al.*, 2020).

Todavia, o desenvolvimento de câncer pode estar associado ao desequilíbrio metabólico ocasionado pela perda da homeostase tecidual em decorrência de inflamação ou de doença metabólica, como, por exemplo, a obesidade. Desse modo, esse desequilíbrio, constantemente, antecede as mutações genéticas que dão origem ao câncer (NANDA *et al.*, 2019). Além disso, quadros inflamatórios favorecem a progressão dessa doença, dado que as células inflamatórias do sistema imune atuam como células promotoras de tumor ao estimular a proliferação, a angiogênese e a invasão tecidual das células tumorais por meio da secreção de citocinas (WEIDNER *et al.*, 2021).

O câncer é uma doença complexa e multifatorial (NANDA *et al.*, 2019) que apresenta similaridades biológicas entre diferentes espécies, o que permite extrapolar para a medicina veterinária protocolos utilizados na medicina humana (ROCHA *et al.*, 2020). Quimioterapia, radioterapia e intervenção cirúrgica são modalidades largamente empregadas e bem estabelecidas na oncologia veterinária.

Adicionalmente, o manejo nutricional do paciente oncológico tem sido associado ao retardo da progressão tumoral, à atenuação dos sinais físicos e metabólicos decorrentes do crescimento do tumor e ao aumento da qualidade de vida do cão com câncer (SAKER, 2021), uma vez que a nutrição detém especial relevância na regulação metabólica, já que os nutrientes e os compostos bioativos presentes nos alimentos podem interferir na expressão gênica (GOTTLIEB *et al.*, 2020).

Os compostos bioativos também são comumente denominados de nutracêuticos tornando mais evidente a atuação desses nutrientes como substâncias farmacêuticas (RAHMAN; BULBUL; KABIR, 2020) podendo ser encontrados sob a forma de pílulas com o intuito de suplementar a dieta (RAHMAN; KHALEQUE, 2020), sendo que nos últimos anos, alguns desses como, por exemplo, curcumina, licopeno, fibras, probióticos, ômega 3, epigallocatequina galato, cogumelos, vitamina D (ISLAM; SIDDIQUA, 2020) e resveratrol (RAHMAN; KHALEQUE, 2020) têm sido estudados como auxiliares no manejo do câncer (GOTTLIEB *et al.*, 2020), bem como estratégias dietéticas específicas como o jejum intermitente e a dieta cetogênica (PLOTTI *et al.*, 2020).

À vista disso, a intervenção nutricional evidencia-se como uma ferramenta singular que pode ser utilizada de forma complementar tanto na prevenção como no tratamento do câncer. Contudo, as diretrizes alimentares disponíveis na atualidade são, em sua maioria, baseadas em evidências advindas de pesquisas da medicina humana. Porém, como o câncer em cães e no homem compartilham similaridades é possível inferir orientações nutricionais para os pacientes oncológicos veterinários a partir do que é recomendado para os humanos (SAKER, 2021). Isto posto, a presente revisão de literatura narrativa tem como objetivo abordar a relevância da nutrição como ferramenta complementar de prevenção e tratamento do câncer em cães.

## 2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento dessa revisão de literatura narrativa, utilizou-se artigos da medicina veterinária e da medicina humana — conforme a pertinência do trabalho — indexados em bases de dados como PubMed, Google Acadêmico e SciELO entre os anos de 2016 e 2021, sendo utilizadas para a pesquisa palavras chaves, tais como: *canine cancer*, *cancer inflammation*, *cancer nutrition*, *curcumin anticancer effect*, *lycopene anticancer effect*, *epigallocatechin gallate anticancer effect*, *mushroom anticancer effect*, *resveratrol anticancer effect*, *intermittent fasting*, *ketogenic diet* e *canine ketogenic diet*.



### 3 DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS TUMORAIS

#### 3.1 MUTAÇÕES GENÉTICAS INDUTORAS DE CÂNCER

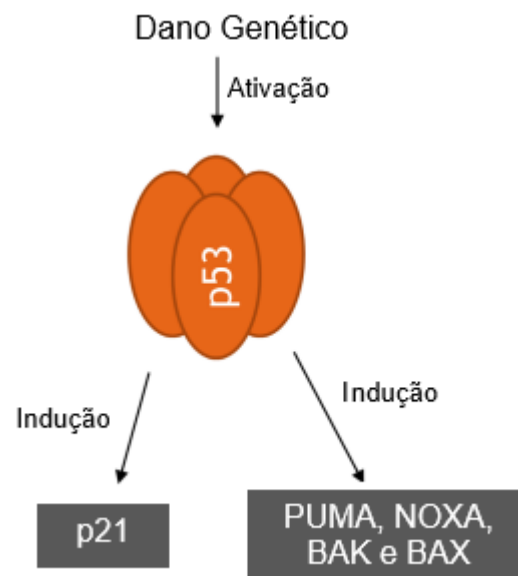
Diariamente, as células do organismo são submetidas à instabilidade genética em decorrência de agressores endógenos — estresse metabólico causado por espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS), por exemplo — e exógenos — exposição excessiva à radiação ou aos raios ultravioleta (HERNÁNDEZ-SUÁREZ; GILLESPIE; PAWLAK, 2021) e ingestão de toxinas através da alimentação, por exemplo. Com o intuito de driblar essa instabilidade, o organismo mantém em circulação substâncias antioxidantes na tentativa de neutralizar as ROS e as RNS, porém, quando a concentração dessas excede a concentração dos antioxidantes podem ocorrer danos em ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas, lipídios e enzimas, o que contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo o câncer (SIDHU; ALKANDARI, 2020).

No momento em que o organismo detecta a existência de dano no material genético, eventos de sinalização intracelular altamente coordenados são iniciados a fim de conferir o correto funcionamento do ciclo celular, reparar o material genético danificado e eliminar as células com lesões genéticas irreversíveis através da morte celular programada. Todavia, quando esses danos ocorrem em genes responsáveis por manter a estabilidade genética e reparar o DNA danificado podem favorecer de maneira expressiva o desenvolvimento de câncer, já que contribuem com a sobrevivência e a proliferação de células mutantes (HERNÁNDEZ-SUÁREZ; GILLESPIE; PAWLAK, 2021).

Por conseguinte, um dos passos da cascata de sinalização intracelular acionado após a detecção de dano genético é a ativação da proteína supressora de tumor 53 (p53) que é codificada pelo gene supressor de tumor tp53 (tp53), sendo essa proteína conhecida como guardião do genoma, pois é responsável por manter a integridade genômica (HERNÁNDEZ-SUÁREZ; GILLESPIE; PAWLAK, 2021) por intermédio da indução de apoptose e da parada do ciclo celular para verificação e reparo do DNA em casos nos quais o material genético do indivíduo foi danificado ou houve ativação de oncogenes (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Para isso, essa proteína induz a expressão de outras, tais como: proteína p21 (p21), modulador de apoptose p53 (PUMA), proteína 1 induzida por forbol-12-miristato-13-acetato (NOXA),

antagonista/assassina homóloga à BCL-2 (BAK) e proteína X associada à BCL-2 (BAX), sendo a primeira responsável por deter o ciclo celular no primeiro intervalo (G1) e as demais por promover a apoptose, já que são proteínas pró-apoptóticas (Figura 1).

Figura 1 - Atuação da proteína supressora de tumor p53 mediante dano genético.



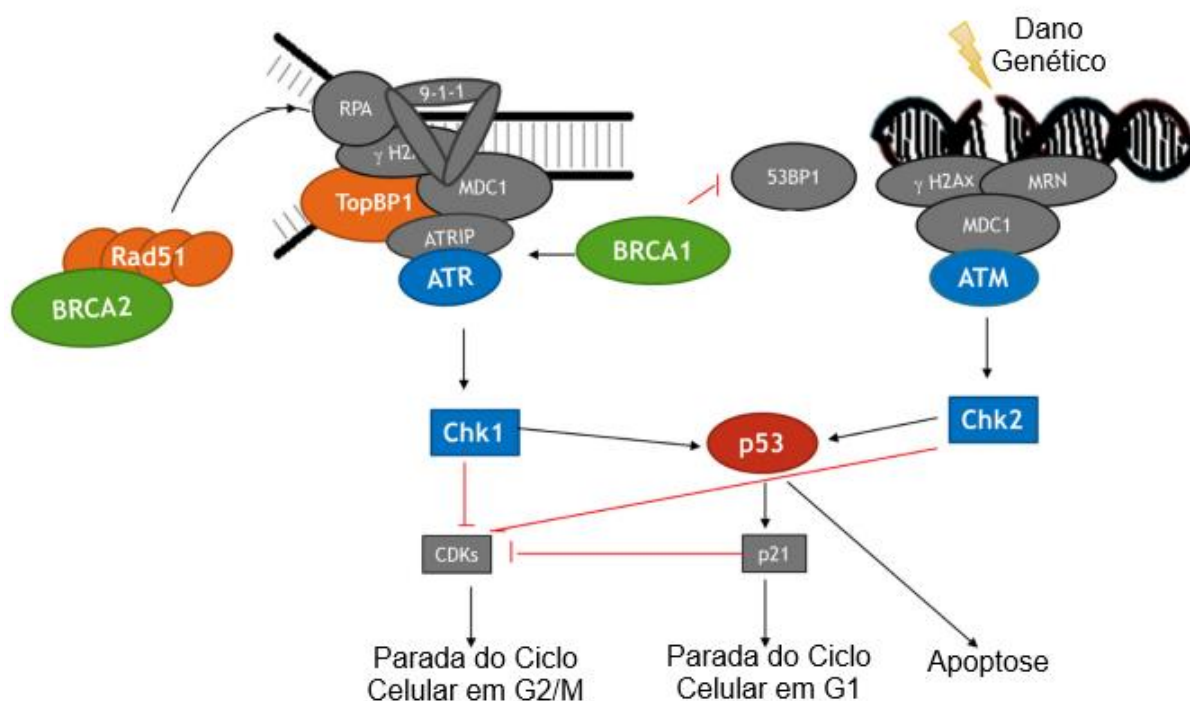
Fonte: Adaptado de HERNÁNDEZ-SUÁREZ; GILLESPIE; PAWLAK, 2021.

Situações em que a p53 não é expressa ou expressa-se de forma alterada, em decorrência de mutação no gene que a codifica, estão estritamente relacionadas à carcinogênese (HERNÁNDEZ-SUÁREZ; GILLESPIE; PAWLAK, 2021), dado que o comportamento anômalo dessa proteína colabora com o aumento da proliferação celular, com a perda de diferenciação das células e com a evasão à apoptose (OLIVEIRA *et al.*, 2017), sendo frequentemente encontrada em cães nos casos de linfoma, tumores mamários, carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular. Além disso, raças como Golden Retriever, Maltês e Rottweiler tendem a apresentar com maior frequência cânceres com mutações em tp53 (HERNÁNDEZ-SUÁREZ; GILLESPIE; PAWLAK, 2021).

Embora a proteína p53 seja mencionada como a guardiã do genoma, a integridade do material genético mantém-se através da ação sinérgica de diversas outras proteínas, como, por exemplo, proteína 1 de ligação à topoisomerase 2

(TopBP1), Rad51 recombinase (Rad51), câncer de mama 1 (BRCA1), câncer de mama associado 2 (BRCA2), quinase 1 de verificação (Chk1), quinase 2 de verificação (Chk2), proteína 1 de ligação à p53 (53BP1), proteína 1 de verificação do mediador de danos do DNA (MDC1) e p21 na cascata de sinalização intracelular — após a detecção de dano genético (Figura 2), sendo que é essa atuação coletiva que permite o reparo adequado do DNA e previne o desenvolvimento das células tumorais quando o organismo encontra-se sob estresse metabólico. Nesse sentido, tanto mutações nas proteínas atuantes nessa cascata de sinalização quanto mutações nos genes que as codificam podem facilitar o surgimento de câncer (HERNÁNDEZ-SUÁREZ; GILLESPIE; PAWLAK, 2021).

Figura 2 - Atuação de proteínas na cascata de sinalização intracelular após a detecção de dano genético pelo organismo.



Legenda: Os complexos proteicos Mre11-Rad50-NBS1 (MRN) e Rad9-Rad1-Hus1 (9-1-1) detectam o dano genético e recrutam para o local no qual o DNA está danificado as quinases transdutoras ataxia-telangiectasia RAD-3 relacionada (ATR) e ataxia-telangiectasia mutada (ATM) que, por sua vez, ativam as quinases efetoras Chk1 e a Chk2, respectivamente. Em seguida, essas quinases efetoras ativam a p53 que irá induzir a expressão da p21 ou determinar a apoptose celular caso o dano genético seja irreparável. Além disso, as quinases Chk1 e Chk2 inibem as quinases dependentes de ciclina (CDKs) promovendo a paralisação do ciclo celular entre o segundo intervalo (G2) e a fase de mitose (M); As proteínas 53BP1, MDC1, TopBP1 e BRCA1 auxiliam na ativação das quinases efetoras Chk1 e Chk2 e na sinalização da existência de dano genético; A ligação entre as proteínas Rad51 e BRCA2 contribui para o reparo do DNA; Setas pretas indicam ativação e linhas vermelhas inibição.

Fonte: Adaptado de HERNÁNDEZ-SUÁREZ; GILLESPIE; PAWLAK, 2021.

Contudo, ainda que o câncer seja ressaltado como uma doença de caráter genético resultante de mutações em genes ou proteínas que atuam regulando o ciclo celular (KIM, 2020), o microambiente tumoral tem sido estudado, já que evidências demonstram que a existência de desequilíbrio metabólico nessa região, frequentemente, antecede as mutações genéticas que são capazes de induzir o câncer (NANDA *et al.*, 2019).

### 3.2 MICROAMBIENTE TUMORAL

Achados recentes reforçam que o câncer pode ser iniciado tanto por alterações genéticas quanto por alterações não genéticas — inflamação e doenças metabólicas, por exemplo —, evidenciando que a reprogramação metabólica que ocorre no organismo do paciente com câncer é uma característica inerente à essa doença. Nesse sentido, destaca-se a reprogramação metabólica de origem não genética resultante de inflamação, já que ela é capaz de converter o microambiente celular fisiológico em um microambiente tumoral, o que pode conduzir a mutações genéticas e por consequência ao início do câncer (NANDA *et al.*, 2019).

A inflamação é uma resposta fisiológica esperada e necessária do sistema imunológico diante de infecções, lesões teciduais ou qualquer sinal que o organismo interprete como perigo. Contudo, os quadros de inflamação crônica podem atuar como iniciadores e mantenedores do câncer (HOU; KARIN; SUN, 2021), visto que um microambiente inflamatório é rico em ROS, RNS e citocinas pró-inflamatórias (KHANDIA; MUNJAL, 2020). Sendo que esses quadros podem ser desencadeados por infecções, toxinas (NITURE *et al.*, 2018) ou doenças metabólicas, como, por exemplo, a obesidade (IYENGAR *et al.*, 2016).

A produção de ROS e de RNS por células epiteliais e células inflamatórias do sistema imune pode danificar o material genético do paciente levando à instabilidade genética, ocasionar a carbonilação de proteínas que é uma alteração proteica irreversível e irreparável (NANDA *et al.*, 2019; KHANDIA; MUNJAL, 2020) e provocar alterações epigenéticas através da metilação do DNA, o que exerce importante papel na carcinogênese (RAY; ACHARYA, 2020). Além disso, ROS e RNS colaboram com o aumento da inflamação por intermédio da superexpressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) e do fator nuclear kappa-B (NF-kB), sendo esse último responsável por

estimular a expressão de genes pró-inflamatórios acelerando assim o desenvolvimento tumoral (KHANDIA; MUNJAL, 2020).

Com relação às citocinas presentes no microambiente inflamatório, ressalta-se a atuação das interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\lambda$ ), sendo que a IL-6 é considerada uma das principais citocinas inflamatórias pró-tumorais, devido a sua intervenção nas sinalizações intracelulares responsáveis por manter a integridade do material genético. Dentre a ampla atuação dessa citocina, ressalta-se a hipermetilação do gene *tp53* impedindo a atividade da proteína supressora de tumor *p53*, a hipometilação do retrotransposon elemento nuclear 1 intercalado longo (LINE-1) que está relacionada à metástase tumoral e a fosforilação da proteína transdutora de sinal e ativadora de transcrição 3 (STAT3) que aumenta a expressão da proteína antiapoptótica Survivina. Por conseguinte, a IL-6 consegue atuar em todas as fases do câncer — início, progressão e metástase —, pois contribui de forma favorável com demandas que são fundamentais para o desenvolvimento do câncer (KHANDIA; MUNJAL, 2020).

Já o TNF- $\lambda$ , descrito inicialmente como uma citocina responsável por eliminar células tumorais — o que deu origem ao seu nome —, agora é considerado uma citocina pró-tumoral devido à sua extensa atividade carcinogênica que está pautada no auxílio do desenvolvimento das células tumorais através da ativação de oncogenes e da indução de danos ao DNA do hospedeiro, na estimulação do processo inflamatório através do recrutamento de neutrófilos e de macrófagos para o sítio de inflamação, no favorecimento da angiogênese e no aumento do potencial de invasão e de metástase das células tumorais, já que estimula a permeabilidade vascular e a produção de metaloproteinases de matriz (SALOMON *et al.*, 2018).

Assim como o TNF- $\lambda$ , a IL-1 apresenta ação expressiva na angiogênese além de contribuir para a expressão de moléculas de adesão pelas células do endotélio vascular, o que permite o recrutamento de células do sistema imune (MANTOVANI; BARAJON; GARLANDA, 2018). Além disso, quando o microambiente tumoral apresenta TNF- $\lambda$  e IL-1, os leucócitos e as células endoteliais desse ambiente secretam interleucina 8 (IL-8) que é responsável por estimular ainda mais a angiogênese, sendo que a superexpressão dessa interleucina está associada a um prognóstico desfavorável para o paciente com câncer (KHANDIA; MUNJAL, 2020).

No que concerne às doenças metabólicas, pode-se destacar a obesidade, uma vez que é largamente reconhecida como agente de inflamação crônica tanto a nível sistêmico quanto a nível local — devido a inflamação do tecido adiposo (IYENGAR *et al.*, 2016). Cães obesos ou acima do peso possuem qualidade de vida e longevidade reduzidas (PORSANI *et al.*, 2020), além de apresentarem maior risco de desenvolver câncer (SHEPHERD, 2021). Sendo a obesidade considerada a doença mais comum — de origem nutricional — entre os animais de companhia, cujo diagnóstico tem aumentado nos últimos dez anos (PORSANI *et al.*, 2020), com destaque para o acometimento de cães das raças Labrador e Golden Retriever (CHANDLER *et al.*, 2017).

A inflamação crônica causada pela obesidade está pautada, inicialmente, no aumento da secreção de leptina e na redução da secreção de adiponectina que são dois hormônios produzidos pelo tecido adiposo branco, sendo que o primeiro possui ação pró-inflamatória, pró-angiogênica e pró-proliferativa enquanto que o segundo atua de forma inversa (KOLB; SUTTERWALA; ZHANG, 2016). Assim, a leptina age como uma citocina inflamatória revelando importante papel no recrutamento de células do sistema imune para o tecido adiposo de indivíduos obesos, o que pode favorecer a elevação da produção de ROS, IL-6 e TNF- $\alpha$  (CORTESE; TERRAZZANO; PELAGALLI, 2019).

Além disso, cães obesos podem apresentar resistência à insulina (JEREMIAS *et al.*, 2020), o que pode contribuir para o surgimento de câncer, visto que esse hormônio colabora com o desenvolvimento de células tumorais e promove a produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) que por sua vez atua na proliferação celular. Ademais, tanto a insulina quanto o IGF-1 demonstraram *in vitro* capacidade de inibir apoptose e promover metástase (CHANDLER *et al.*, 2017).

À vista disso, torna-se claro a contribuição do microambiente inflamatório para o desenvolvimento de câncer (IYENGAR *et al.*, 2016), sendo que o sistema imunológico de animais com essa doença desempenha um papel duplo, dado que tenta inibir o crescimento tumoral ao mesmo tempo em que corrobora com a criação de um ambiente inflamatório favorável à manutenção, progressão e metástase do tumor (ENDE *et al.*, 2018). Nesse sentido, estratégias que visem reduzir a inflamação do organismo podem prevenir tanto o início quanto a progressão do câncer (HOU; KARIN; SUN, 2021), sendo a nutrição uma potente ferramenta que pode ser utilizada

em protocolos preventivos, terapêuticos e paliativos que envolvem o câncer, já que tem sido associada ao retardo da progressão tumoral, à atenuação dos sinais físicos e metabólicos decorrentes do crescimento das células tumorais e ao aumento da qualidade de vida do cão com câncer (SAKER, 2021).

## 4 NUTRIÇÃO E CÂNCER

### 4.1 NUTRACÊUTICOS

Estudos demonstram que os alimentos e os seus compostos bioativos têm capacidade de modular os processos de sinalização celular que estão alterados no organismo do paciente com câncer interferindo assim no início do desenvolvimento das células tumorais bem como nos estágios avançados dessa doença nos quais há invasão tecidual e metástase. Em humanos, em torno de 30 a 40% das neoplasias são influenciadas pela alimentação e isso se dá devido ao fato de que os elementos químicos presentes na dieta conseguem modificar a expressão gênica e a atuação de proteínas e de enzimas presentes no microambiente celular (GOTTLIEB *et al.*, 2020).

Os compostos bioativos podem ser encontrados nos alimentos classificados como funcionais, sendo esses descritos como qualquer alimento que interfira de forma benéfica em uma ou mais funções fisiológicas do organismo, que melhore a saúde e o bem-estar do paciente e que reduza as chances de desenvolver doenças, já que além dos seus compostos bioativos os alimentos funcionais apresentam nutrientes tradicionais (ISLAM; SIDDIQUA, 2020), tais como: cálcio, zinco, selênio, folato e vitaminas C e E (GOTTLIEB *et al.*, 2020). O frequente consumo desses alimentos está relacionado à redução da inflamação e do estresse oxidativo, bem como da incidência de síndromes metabólicas e de obesidade, o que contribui grandemente com a prevenção e o tratamento do câncer (ISLAM; SIDDIQUA, 2020).

Os alimentos funcionais são classificados conforme a origem — vegetal, animal ou microbiana —, a farmacodinâmica — inibidores de metástase, de proliferação, de angiogênese e de metaloproteinases de matriz; neutralizadores de radicais livres e de ROS; e indutores de apoptose e de metilação gênica — e a natureza química de seus compostos bioativos — polifenóis, carotenóides, saponinas, ácidos graxos, sulforafanos e fibras (GUPTA, 2020). Humanos consomem, frequentemente, esses alimentos como uma dieta regular (RAHMAN; KHALEQUE, 2020), contudo na medicina veterinária o cenário nutricional é distinto (BIANCO *et al.*, 2020). Ademais, todo alimento pode ser considerado, em um certo nível fisiológico, como funcional e pode ser incorporado à dieta desde que essa seja saudável, equilibrada e variada (RAHMAN; KHALEQUE, 2020).



Nos últimos anos, alguns nutracêuticos — curcumina, licopeno, fibras, probióticos, ômega 3, epigallocatequina galato, cogumelos, vitamina D (ISLAM; SIDDIQUA, 2020) e resveratrol (RAHMAN; KHALEQUE, 2020) — têm sido estudados como auxiliares no manejo do câncer, dado que apresentam baixa toxicidade, alta tolerância e atividade antioxidante em contraste aos bem estabelecidos efeitos colaterais das atuais drogas anticâncer (GOTTLIEB *et al.*, 2020), tais como: alteração do paladar, perda do apetite, redução da ingestão de alimentos, náuseas e êmese (SAKER, 2021).

A curcumina é um polifenol presente na cúrcuma que apresenta propriedades antimicrobianas, antiinflamatórias, antialérgicas, antioxidantes e anticarcinogênicas, sendo que a sua atuação anticâncer se dá através da modulação de inúmeras sinalizações intracelulares (GOTTLIEB *et al.*, 2020), da indução de apoptose e da detenção do ciclo celular (LEVINE *et al.*, 2016). Esse nutracêutico inibe a ativação do NF- $\kappa$ B e da STAT3; reduz a expressão de IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e de COX-2; reduz a produção de ROS; ativa as proteínas p21 e p53; reduz a migração de células do sistema imunológico; reduz a invasão celular; reduz a expressão de moléculas de adesão pelas células do endotélio vascular; e aumenta a metilação do DNA, sendo que a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) assinala como segura a ingestão de curcumina por humanos na dose de até 3 mg/kg/dia (PATEL *et al.*, 2019).

Já o licopeno, presente principalmente no tomate, é um carotenóide de expressiva ação antioxidante que reduz o dano ao material genético do indivíduo por meio da neutralização dos radicais livres provenientes do estresse oxidativo, além de regular fatores de crescimento e induzir a parada do ciclo celular e a apoptose quando as células estão sob condições inflamatórias (ISLAM; SIDDIQUA, 2020). Ademais, esse nutracêutico suprime a expressão de NF- $\kappa$ B, STAT3, COX-2, IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  (PUAH *et al.*, 2021), bem como modula as proteínas BAX, p21 e p53 (SAINI *et al.*, 2020). Além disso, o licopeno bloqueia a proliferação ilimitada das células tumorais ao reduzir a insensibilidade destas células à inibição do crescimento por contato (MARZOCCO; SINGLA; CAPASSO, 2021) e reduz a angiogênese ao suprimir a expressão de fatores de crescimento endoteliais. Esse composto bioativo pode ser administrado seguramente à humanos — conforme orientações da EFSA — na dose de 0,5 mg/kg/dia, sendo que o seu consumo diário na quantidade de 2 a 20 mg tem

beneficiado a prevenção e o tratamento de diversos tipos de cânceres (SAINI *et al.*, 2020).

O consumo de alimentos ricos em fibras, como frutas e vegetais, colabora com a prevenção do câncer, uma vez que reduz — no lúmen intestinal — o tempo de contato do organismo com substâncias cancerígenas e contribui com a colonização do intestino por uma microbiota saudável que é responsável por regular parte da resposta imune do organismo (ISLAM; SIDDIQUA, 2020). Essa microbiota pode ser construída a partir do consumo de probióticos — como *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* sp. e *Saccharomyces boulardii* (SIDHU; ALKANDARI, 2020) — que são microorganismos vivos produtores de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como, por exemplo, o butirato (GOTTLIEB *et al.*, 2020) que possui ação anticâncer ao reduzir a proliferação celular através da redução da síntese de proteínas que favorecem a multiplicação celular, promover a apoptose das células tumorais e inibir as células inflamatórias do sistema imune (ISLAM; SIDDIQUA, 2020). Ainda, os probióticos modulam a resposta imunológica — ao reduzir a expressão de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\lambda$  e aumentar a expressão de citocinas antiinflamatórias como as interleucinas 4 (IL-4) e 10 (IL-10) — e contribuem com a manutenção do equilíbrio do microbioma intestinal, o que pode reduzir o desenvolvimento de doenças crônicas, como, por exemplo, o câncer (SIDHU; ALKANDARI, 2020).

O ômega 3, presente em especial no óleo de peixe, é um ácido graxo poliinsaturado considerado essencial e que, portanto, deve estar presente na dieta de todo mamífero, sendo as suas principais formas de apresentação o ácido docosahexaenóico (DHA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA). Esse ácido graxo possui propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e anticarcinogênicas (GOTTLIEB *et al.*, 2020), atuando na redução da proliferação, invasão e metástase das células tumorais bem como no aumento da apoptose. O mecanismo celular exato da ação anticâncer desse nutracêutico ainda não é bem esclarecido, porém estudos revelam a sua capacidade de reduzir a expressão de NF-kB, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\lambda$  e oncogenes (SAINI; KEUM, 2018). Ademais, o ômega 3 promove a liberação de  $\beta$ -endorfina, noradrenalina e serotonina que quando combinadas possuem ação analgésica, o que detém especial relevância durante o tratamento de pacientes oncológicos (FREITAS; CAMPOS, 2019), sendo que a sua administração com o intuito de minimizar as manifestações de doenças crônicas em pessoas pode ser realizada

na dose de 1000-2000 mg/dia, enquanto que para indivíduos hígidos a dose preconizada é de 250-1000 mg/dia (SAINI; KEUM, 2018).

Já o epigallocatequina galato (EGCG), presente no chá verde, é um polifenol antioxidante com propriedades antiproliferativas, antiangiogênicas, antiinvasivas e pró-apoptóticas que têm sido demonstradas em estudos *in vitro* e *in vivo* (NEGRI *et al.*, 2018). Esse composto bioativo modula a resposta das células tumorais à quimioterapia (MARTINOTTI; RANZATO, 2020); inibe STAT3 e como consequência impede a ação da Survivina; modula a ação de proteínas reguladoras do ciclo celular, o que permite a detenção desse nas fases G1, síntese (S)/G2 ou G2/M; aumenta a expressão das proteínas p21, p53, BAX, BAK e PUMA; promove a metilação do DNA; e inibe IL-8, COX-2, IGF-1 e fatores de crescimento endoteliais, sendo que a administração de baixas doses desse nutracêutico — 2-92 µg/mL, por exemplo — é efetiva para inibir diversas linhagens de células tumorais (GAN *et al.*, 2018)

Os cogumelos são alimentos ricos em vitaminas e minerais, como, por exemplo, cobre, potássio, magnésio, selênio, zinco, fibras e vitaminas do complexo B, além de possuírem elevadas concentrações de antioxidantes raros como a ergotioneína. Mais de 100 tipos de cogumelos são utilizados no oriente para o tratamento do câncer, sendo *Lentinus edodes* (shiitake), *Grifola frondosa* (maitake), *Ganoderma lucidum* (reishi) e *Trametes versicolor* (cauda de peru) amplamente utilizados como alimentos medicinais. Tanto os cogumelos como os seus extratos modulam o sistema imunológico e a resposta inflamatória ao interagir com a microbiota intestinal do organismo do indivíduo (ISLAM; SIDDIQUA, 2020), porém *Trametes versicolor* demonstra ter ação anticâncer, pois consegue deter o ciclo celular; suprimir a Survivina; induzir a expressão da proteína pró-apoptótica BAX; modular a expressão de NF-kB e COX-2; e controlar a angiogênese através da inibição de metaloproteinases de matriz. Sendo que a administração de 100 mg/kg/dia do polissacarídeo extraído desse cogumelo demonstrou retardar a metástase em cães com hemangiossarcoma (HABTEMARIAM, 2020).

O metabólito ativo da vitamina D — 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), conhecido como calcitriol — consegue induzir a apoptose, inibir a proliferação celular e a metástase, bem como aumentar a taxa de reparo do material genético (WEIDNER *et al.*, 2017) através do aumento da atividade da proteína p21; da redução na expressão de fatores de crescimento endoteliais (ZAFALON *et al.*, 2019); e da modulação de citocinas a partir da redução do TNF- $\lambda$  e do aumento da IL-10, por

exemplo (WEIDNER *et al.*, 2021). Estudos demonstram que cães com mastocitoma, hemangiossarcoma e linfoma apresentam concentrações séricas reduzidas de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) que é o indicador aceito para a mensuração da concentração de vitamina D, sendo que a concentração de 25(OH)D entre 100 e 120 ng/mL é considerada adequada para esses animais. Além disso, os cães podem receber suplementação dessa vitamina na dose de 110 UI/1000 kcal de energia metabolizável (EM) com o seu limite superior seguro na dose de 800 UI/1000 kcal de EM (ZAFALON *et al.*, 2019).

O resveratrol é um polifenol, presente principalmente nas uvas, que possui propriedades anticâncer ao evitar o início, a manutenção e a progressão dessa doença por intermédio da neutralização de ROS, da detenção do ciclo celular, da ativação da proteína supressora de tumor p53, da inibição da expressão de metaloproteinases de matriz (KO *et al.*, 2017), da modulação do NF-kB e da supressão da COX-2 (RAUF *et al.*, 2018). Ademais, demonstrou-se que esse nutracêutico consegue inibir o crescimento de células tumorais de hemangiossarcoma — câncer extremamente maligno do endotélio vascular cuja incidência é maior em cães das raças Pastor Alemão, Golden Retriever, Labrador, Boxer e Boiadeiro de Berna, por exemplo — quando a sua concentração sérica encontra-se entre 20 e 50 micromolar ( $\mu\text{M}$ ) o que, seguramente, pode ser conseguido através da administração oral desse composto bioativo aos cães na dose de 600-1200 mg/kg/dia (CARLSON *et al.*, 2018).

Ademais, crucíferos — brócolis, repolho e couve-flor, por exemplo — e frutas vermelhas — morango, amora e framboesa, por exemplo — também podem ser considerados alimentos funcionais com propriedades anticâncer devido aos compostos bioativos que apresentam. Os primeiros são ricos no fitoquímico denominado de 3-indol-carbinol (I3C) que atua contra o câncer ao proteger as células do estresse oxidativo causado pelas ROS, inibir o NF-kB, deter o ciclo celular na fase G1 e induzir a apoptose através da inibição da proteína Survivina e do aumento da expressão da proteína BAX (RIZEQ *et al.*, 2020). Já as frutas vermelhas, possuem antocianinas que são flavonóides com propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, antimutagênicas e antiproliferativas que atuam na neutralização de radicais livres, na inibição do NF-kB e no aumento da expressão das proteínas p21 e supressora de tumor p53 (LIN *et al.*, 2017).

O consumo de alimentos funcionais e dos seus respectivos compostos bioativos têm sido associado a diversos benefícios incluindo a prevenção e o auxílio

no tratamento do câncer, bem como demonstra retardar a proliferação, a invasão e a metástase das células tumorais (ISLAM; SIDDIQUA, 2020). Além disso, cães diagnosticados com câncer tendem a ter a sua dieta modificada, já que muitos tutores optam por substituir a dieta comercial seca pela alimentação cozida ou crua (BIANCO *et al.*, 2020), provavelmente, com o objetivo de atenuar a progressão dessa doença e aumentar a eficácia dos tratamentos convencionais assim como é feito na medicina humana (MORITA *et al.*, 2021). Ainda, estudos evidenciam que o tipo de alimentação pode favorecer o desenvolvimento de câncer e nesse sentido, estratégias dietéticas específicas, tais como o jejum intermitente e a dieta cetogênica têm sido estudadas com a finalidade de verificar os seus benefícios no manejo dessa doença (PLOTTI *et al.*, 2020).

## 4.2 JEJUM INTERMITENTE

O jejum intermitente é caracterizado pela redução da frequência da ingestão alimentar com o intuito de prolongar o período em que o indivíduo permanece sem comer, porém, não necessariamente, a quantidade total de calorias consumidas será restringida. Estudos demonstram que aumentar o intervalo de jejum entre as refeições aumenta a sensibilidade à insulina; reduz a proliferação de células tumorais, a concentração das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- $\alpha$ , a produção de ROS (LEUNG *et al.*, 2020), os danos ao material genético, a produção de fatores de crescimento; e induz a produção de corpos cetônicos (CLIFTON *et al.*, 2021).

Além disso, essa estratégia dietética é capaz de reduzir a sobrevivência e adaptação das células tumorais aos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos ao mesmo tempo em que torna as células saudáveis menos susceptíveis a esses mesmos tratamentos, dado que as mutações genéticas existentes nas células tumorais não as permite adaptar-se adequadamente ao estresse metabólico causado pelo jejum (PLOTTI *et al.*, 2020), sendo que períodos de jejum superiores à 24 horas demonstram proteger as células saudáveis e causar a apoptose das células tumorais ao reduzir a concentração sérica de glicose (CLIFTON *et al.*, 2021).

### 4.3 DIETA CETOGÊNICA

A dieta cetogênica, desenvolvida originalmente para o tratamento de epilepsia na década de 1920, foi criada com o intuito de elevar a concentração de corpos cetônicos sem a necessidade de realizar jejum e por isso é caracterizada por conter altos teores de gordura, baixo carboidrato e níveis adequados de proteína, sendo que 90% das calorias adquiridas através dessa estratégia dietética são provenientes de gorduras, 8% de proteínas e apenas 2% de carboidratos (WEBER *et al.*, 2020).

Os corpos cetônicos produzidos pelo organismo durante a realização dessa dieta são provenientes da oxidação hepática dos ácidos graxos, no entanto, as gorduras ingeridas também podem ser oxidadas — em menor grau — no coração, no trato gastrointestinal e nos rins. Os três principais corpos cetônicos gerados são: acetona, acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato, sendo que o primeiro pode ser metabolizado em piruvato, lactato e acetato ou eliminado através da expiração e os demais são convertidos em acetilcoenzima A (Acetil-CoA) com o objetivo de entrarem no ciclo do ácido cítrico (MUNDI *et al.*, 2021).

Essa estratégia dietética demonstra possuir propriedades anticâncer ao reduzir a concentração sérica de insulina, a angiogênese, a produção de IL-1, IL-6 e TNF- $\lambda$ , a quantidade de ROS através do aumento dos níveis intracelulares de glutathiona; inibir a ativação do IGF-1; modular a expressão da proteína supressora de tumor p53; e aumentar a resposta do organismo do indivíduo aos fármacos anticâncer (WEBER *et al.*, 2020). Ademais, a dieta cetogênica consegue interferir na atuação da enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) que pode apresentar comportamento anômalo devido à mutações no gene que a codifica (MUNDI *et al.*, 2021), sendo que alterações na subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-4,5-bifosfato-3-quinase (PIK3CA) têm sido encontradas em cães com hemangiossarcoma e em cadelas com tumores mamários (KIM, 2020).

## 5 CONCLUSÃO

Torna-se evidente o potencial que a nutrição e as estratégias dietéticas possuem como complementares no manejo preventivo e terapêutico do câncer, já que os compostos bioativos presentes nos alimentos e as alterações metabólicas ocasionadas por estratégias dietéticas, como, por exemplo, o jejum intermitente e a dieta cetogênica conseguem modular o microambiente celular com o propósito de evitar o desenvolvimento, inibir a multiplicação e retardar a progressão das células tumorais. Ainda, o manejo nutricional do cão com câncer mostra-se fundamental para que esses pacientes possam suportar com menos desgaste as terapias anticâncer convencionais, uma vez que os nutracêuticos e as dietas específicas podem reduzir a toxicidade da quimioterapia e da radioterapia e auxiliar na recuperação pós-cirúrgica quando a remoção do tumor é possível. Assim, a nutrição aplicada ao cão com câncer destaca-se como um amplo e ainda pouco explorado campo de pesquisa na medicina veterinária — dado que a literatura acerca desse assunto é escassa —, porém especialmente necessário devido à quantidade de cães diagnosticados com essa doença e aos benefícios da nutrição em seu manejo.

## 6 REFERÊNCIAS

- BIANCO, A. V.; ABOOD, S.; MUTSAERS, A.; WOODS, J. P.; COE, J. B.; VERBRUGGHE, A. Unconventional diets and nutritional supplements are more common in dogs with cancer compared to healthy dogs: An online global survey of 345 dog owners. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 18, n. 4, p. 706-717, abr. 2020.
- CARLSON, A.; ALDERETE, K. S.; GRANT, M. K. O.; SEELIG, D. M.; SHARKEY, L. C.; ZORDOKY, B. N. M. Anticancer effects of resveratrol in canine hemangiosarcoma cell lines. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 16, n. 2, p. 253-261, jun. 2018.
- CHANDLER, M.; CUNNINGHAM, S.; LUND, E. M.; KHANNA, C.; NARAMORE, R.; PATEL, A.; DAY, M. J. Obesity and associated comorbidities in people and companion animals: a one health perspective. *Journal of Comparative Pathology*, v. 156, n. 4, p. 296-309, mai. 2017.
- CLIFTON, K. K.; MA, C. X.; FONTANA, L.; PETERSON, L. L. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 6, p. 527-546, nov. 2021.
- CORTESE, L.; TERRAZZANO, G.; PELAGALLI, A. Leptin and immunological profile in obesity and its associated diseases in dogs. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 10, p. 2392, mai. 2019.
- ENDE, M.; GREFFE, S.; PLAS, R.; MEIJERINK, J.; WITKAMP, R.; KEIJER, J.; NORREN, K. Mitochondrial dynamics in cancer-induced cachexia. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, v. 1870, n. 2, p. 137-150, dez. 2018.
- FREITAS, R. D. S.; CAMPOS, M. M. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. *Nutrients*, v. 11, n. 5, abr. 2019.
- GAN, R-Y.; LI, H-B.; SUI, Z-Q.; CORKE, H. Absorption, metabolism, anti-cancer effect and molecular targets of epigallocatechin gallate (EGCG): an updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 58, n. 6, p. 924-941, abr. 2018.
- GOTTLIEB, M. G. V.; JUNGES, V. M.; CLOSS, V. E.; SEIBEL, R. Nutrigenomics and functional food: Implications for cancer prevention and treatment. *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, p. 359-389, 2020.
- GUPTA, P. Targeted cancer therapy with bioactive foods and their products. *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, p. 33-46, 2020.
- HABTEMARIAM, S. *Trametes versicolor* (synn. *Coriolus versicolor*) polysaccharides in cancer therapy: targets and efficacy. *Biomedicines*, v. 8, n. 5, mai. 2020.
- HERNÁNDEZ-SUÁREZ, B.; GILLESPIE, D. A.; PAWLAK, A. DNA damage response proteins in canine cancer as potential research targets in comparative oncology. *Veterinary and Comparative Oncology*, p. 1-15, dez. 2021.



- HOU, J.; KARIN, M.; SUN, B. Targeting cancer-promoting inflammation - have anti-inflammatory therapies come of age?. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 18, n. 5, p. 261-279, mai. 2021.
- ISLAM, S. M. R.; SIDDIQUA, T. J. Functional foods in cancer prevention and therapy: Recent epidemiological findings. *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, p. 405-433, 2020.
- IYENGAR, N. M.; GUCALP, A.; DANNENBERG, A. J.; HUDIS, C. A. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 35, p. 4270-4276, dez. 2016.
- JEREMIAS, J. T.; VENDRAMINI, T. H. A.; RODRIGUES, R. B. A.; PERINI, M. P.; PEDRINELLI, V.; TEIXEIRA, F. A.; BRUNETTO, M. A.; PONTIERI, C. F. F. Markers of inflammation and insulin resistance in dogs before and after weight loss versus lean healthy dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 40, n. 4, p. 300-305, abr. 2020.
- KHANDIA, R.; MUNJAL, A. Interplay between inflammation and cancer. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, v. 119, p. 199-245, 2020.
- KIM, J. H. PIK3CA mutations matter for cancer in dogs. *Research in Veterinary Science*, v. 33, p. 39-41, set. 2020.
- KO, J-H.; SETHI, G.; UM, J-Y.; SHANMUGAM, M. K.; ARFUSO, F.; KUMAR, A. P.; BISHAYEE, A.; AHN, K. S. The role of resveratrol in cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 12, dez. 2017.
- KOLB, R.; SUTTERWALA, F. S.; ZHANG, W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 29, p. 77-89, ago. 2016.
- LEVINE, C. B.; BAYLE, J.; BIOURGE, V.; WAKSHLAG, J. J. Effects and synergy of feed ingredients on canine neoplastic cell proliferation. *BMC Veterinary Research*, v. 12, n. 159, ago. 2016.
- LEUNG, Y. B.; CAVE, N. J.; HEISER, A.; EDWARDS, P. J. B.; GODFREY, A. J. R.; WESTER, T. Metabolic and immunological effects of intermittent fasting on a ketogenic diet containing medium-chain triglycerides in healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 6, n. 480, jan. 2020.
- LIN, B-W.; GONG, C-C.; SONG, H-F.; CUI, Y-Y. Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. *British Journal of Pharmacology*, v. 174, n. 11, p. 1226-1243, jun. 2017.
- MANTOVANI, A.; BARAJON, I.; GARLANDA, C. IL-1 and IL-1 regulatory pathways in cancer progression and therapy. *Immunological Reviews*, v. 281, p. 57-61, jan. 2018.
- MARTINOTTI, S.; RANZATO, E. Natural compounds and anticancer effects: the whole is greater than the sum of its parts. *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, p. 47-58, 2020.

- MARZOCCO, S.; SINGLA, R. K.; CAPASSO, A. Multifaceted effects of lycopene: a boulevard to the multitarget-based treatment for cancer. *Molecules*, v. 26, n. 17, set. 2021.
- MORITA, M.; KUDO, K.; SHIMA, H.; TANUMA, N. Dietary intervention as a therapeutic for cancer. *Cancer Science*, v. 112, n. 2, p. 498-504, fev. 2021.
- MUNDI, M. S.; ELFADIL, O. M.; PATEL, I.; PATEL, J.; HURT, R. T. Ketogenic diet and cancer: fad or fabulous?. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 45, p. 26-32, nov. 2021.
- NANDA, C. S.; VENKATESWARAN, S. V.; PATANI, N.; YUNEVA, M. Defining a metabolic landscape of tumours: genome meets metabolism. *British Journal of Cancer*, v. 122, n. 42, p. 1-14, dez. 2019.
- NEGRI, A.; NAPONELLI, V.; RIZZI, F.; BETTUZZI, S. Molecular targets of epigallocatechin-gallate (EGCG): a special focus on signal transduction and cancer. *Nutrients*, v. 10, n. 12, dez. 2018.
- NITURE, S.; DONG, X.; ARTHUR, E.; CHIMEH, U.; NITURE, S. S.; ZHENG, W.; KUMAR, D. Oncogenic role of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Induced Protein 8 (TNFAIP8). *Cells*, v. 8, n. 9, dez. 2018.
- OLIVEIRA, T. F.; MAUÉS, T.; RAMUNDO, M. S.; FIGUEIREDO, A. M. S.; MELLO, M. F. V.; EL-JAICK, K. B.; FERREIRA, M. L. G.; FERREIRA, A. M. R. TP53 gene expression levels and tumor aggressiveness in canine mammary carcinomas. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 29, n. 6, p. 865-868, nov. 2017.
- PATEL, S. S.; ACHARYA, A.; RAY, R. S.; AGRAWAL, R.; RAGHUWANSHI, R.; JAIN, P. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 60, n. 6, p. 887-939, jan. 2019.
- PLOTTI, F.; TERRANOVA, C.; LUVERO, D.; BARTOLONE, M.; MESSINA, G.; FEOLE, L.; CIANCI, S.; SCALETTA, G.; MARCHETTI, C.; DONATO, V.; FAGOTTI, A.; SCAMBIA, G.; PANICI, P. B.; ANGIOLI, R. Diet and chemotherapy: the effects of fasting and ketogenic diet on cancer treatment. *Chemotherapy*, v. 65, p. 77-84, nov. 2020.
- PORSANI, M. Y. H.; TEIXEIRA, F. A.; OLIVEIRA, V. V.; PEDRINELLI, V.; DIAS, R. A.; GERMAN, A. J.; BRUNETTO, M. A. Prevalence of canine obesity in the city of São Paulo, Brazil. *Scientific Reports*, v. 10, n. 14082, ago. 2020.
- PUAH, B-P.; JALIL, J.; ATTIQ, A.; KAMISAH, Y. New insights into molecular mechanism behind anti-cancer activities of lycopene. *Molecules*, v. 26, n. 13, jun. 2021.
- RAHMAN, M. A.; BULBUL, M. R. H.; KABIR, Y. Plant-based products in cancer prevention and treatment. *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, p. 237-259, 2020.

RAHMAN, M. M.; KHALEQUE, M. A. Relationship between functional food and tumor metabolism. *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, p. 59-71, 2020.

RAUF, A.; IMRAN, M.; BUTT, M. S.; NADEEM, M.; PETERS, D. G.; MUBARAK, M. S. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 58, n. 9, p. 1428-1447, jun. 2018.

RAY, A.; ACHARYA, D. Adiponectin-enhancing dietary constituents in cancer prevention. *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, p. 73-98, 2020.

REYS, M. P.; FLECHER, M. C.; SOUZA, T. D.; HORTA, R. S. Conhecimento dos tutores sobre o câncer em animais e fatores epidemiológicos relacionados às neoplasias em cães e gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Vila Velha. *ARS VETERINARIA*, v. 36, n. 4, p. 344-353, dez. 2020.

RIZEQ, B.; GUPTA, I.; ILESANMI, J.; ALSAFRAN, M.; RAHMAN, M. M.; OUHTIT, A. The power of phytochemicals combination in cancer chemoprevention. *Journal of Cancer*, v. 11, n. 15, p. 4521-4533, mai. 2020.

ROCHA, J. A. M. R.; RIOS, F. T.; CAMPOS, M. F.; SOUZA, Y. B. Viroterapia oncolítica aplicada ao tratamento do câncer em cães. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 18, n. 3, 2020.

ROMANO, F. R.; HEINZE, C. R.; BARBER, L. G.; MASON, J. B.; FREEMAN, L. M. Association between body condition score and cancer prognosis in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 30, p. 1179-1186, 2016.

SAINI, R. K.; KEUM, Y-S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance - a review. *Life Sciences*, v. 203, p. 255-267, jun. 2018.

SAINI, R. K.; RENGASAMY, K. R. R.; MAHOMOODALLY, F. M.; KEUM, Y-S. Protective effects of lycopene in cancer, cardiovascular, and neurodegenerative diseases: an update on epidemiological and mechanistic perspectives. *Pharmacological research*, v. 155, mai. 2020.

SAKER, K. E. Nutritional concerns for cancer, cachexia, frailty, and sarcopenia in canine and feline pets. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 51, n. 3, p. 729-744, mai. 2021.

SALOMON, B. L.; LECLERC, M.; TOSELLO, J.; RONIN, E.; PIAGGIO, E.; COHEN, J. L. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and regulatory T cells in oncoimmunology. *Frontiers in Immunology*, v. 9, mar. 2018.

SHEPHERD, M. Canine and feline obesity management. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 51, n. 3, p. 653-667, mai. 2021.

SIDHU, J. S.; ALKANDARI, D. Overview of probiotics in cancer prevention and therapy. *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, p. 261-282, 2020.

WEBER, D. D.; AMINZADEH-GOHARI, S.; TULIPAN, J.; CATALANO, L.; FEICHTINGER, R. G.; KOFLER, B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - where do we stand?. *Molecular Metabolism*, v. 33, p. 102-121, mar. 2020.

WEIDNER, N.; MUTSAERS, A. J.; WOODS, J. P.; WOOD, G. A.; BAYLE, J.; VERBRUGGHE, A. Plasma 25-hydroxyvitamin D and the inflammatory response in canine cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 19, n. 2, p. 232-241, jun. 2021.

WEIDNER, N.; WOODS, J. P.; CONLON, P.; MECKLING, K. A.; ATKINSON, J. L.; BAYLE, J.; MAKOWSKI, A. J.; HORST, R. L.; VERBRUGGHE, A. Influence of various factors on circulating 25(OH) Vitamin D concentrations in dogs with cancer and healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 31, p. 1796-1803, 2017.

ZAFALON, R. V. A.; RISOLIA, L. W.; PEDRINELLI, V.; VENDRAMINI, T. H. A.; RODRIGUES, R. B. A.; AMARAL, A. R.; KOGIKA, M. M.; BRUNETTO, M. A. Vitamin D metabolism in dogs and cats and its relation to diseases not associated with bone metabolism. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, v. 104, p. 322-342, jan. 2019.