

UMA REVISÃO INTEGRATIVA RECOMENDAÇÃO NUTRICIONAL COM E SEM MICROALGA *CHLORELLA* SP. EM PACIENTES APÓS TRATAMENTO DE CÂNCER

Data de aceite: 02/06/2023

Cristiane Renata da Silva

Nutricionista, MsC. Programa de Pós-graduação Profissional em Agroecologia (PROFAGROEC/UEM), Maringá – PR.
<http://lattes.cnpq.br/9275848049906977>

Higo Forlan Amaral

Professor Dr. Centro Universitário Filadélfia (UniFil), Faculdade de Agronomia, Londrina-PR. Programa de Pós-graduação Profissional em Agroecologia (PROFAGROEC/UEM), Maringá – PR.
<http://lattes.cnpq.br/2040162561025228>
<https://orcid.org/0000-0002-5036-2646>

José Ozinaldo Alves de Sena

Professor Dr. Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Agronomia (DAG/UEM), e Programa de Pós-graduação Profissional em Agroecologia (PROFAGROEC/UEM), Maringá – PR.
<http://lattes.cnpq.br/4315439705080319>

RESUMO: Os agrotóxicos podem conter substâncias químicas potencialmente danosas ao ambiente e aos seres vivos, em especial pessoas que trabalham diretamente com a manipulação de tais produtos. Um dos riscos é a carcinogênese

e seu tratamento pode ser agressivo e de recuperação lenta. Após o tratamento do câncer os pacientes devem atentar-se as recomendações nutricionais e assim restabelecer a saúde de todo o corpo. O objetivo geral do estudo foi, com base em revisão integrativa, verificar estratégias nutricionais com e sem uso de *Chlorella sp.* em pessoas que passaram por tratamento de câncer. Utilizou-se a metodologia de revisão integrativa, com os seguintes termos de busca (na base de dados EBSCOHost): Chlorella, metal; câncer; câncer, agrotóxicos, nutrição com aplicação de critérios de busca para “termo exato” com o conector “and”. Do total de trabalhos, 26 foram selecionados, sendo a maioria referentes a estudos quantitativos. Tais apresentaram relação, principalmente, de trabalhadores que manipulam agrotóxicos com câncer e em especial trabalhos científicos dos últimos dez anos. A inserção da biomassa de *Chlorella sp.* foi apontada como rica em componentes nutracêuticos diversos por grama de biomassa, revelando-se uma estratégia nutricional relevante para pessoas que passaram por tratamento de câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Nutrição. Alimentos funcionais. Microrganismos. Probióticos.

AN INTEGRATIVE REVIEW NUTRITIONAL RECOMMENDATION WITH AND WITHOUT MICROALGAE *CHLORELLA* SP. IN PATIENTS AFTER CANCER TREATMENT

ABSTRACT: Pesticides may contain chemical substances that are potentially harmful to the environment and living beings, especially people who work directly with the handling of such products. One of the risks is carcinogenesis and its treatment can be aggressive, and recovery is slow. After cancer treatment, patients must adhere to nutritional recommendations and thus restore the entire body's health. The general objective of the study was, based on an integrative review, to verify healthy strategies with and without the use of *Chlorella* sp. in people who have undergone cancer treatment. The integrative review methodology was used, with the following search terms (in the EBSCOHost database): *Chlorella*, metal; cancer; cancer, pesticides, and nutrition with an application of search criteria for "exact term" with the "and" connector. Of the total number of works, twenty-six were selected, the majority referring to quantitative studies. These presented a relationship between workers who handle pesticides with cancer and in particular scientific works of the last ten years. The inclusion of *Chlorella* sp. biomass was identified as rich in diverse nutraceutical components per gram of biomass, proving to be a relevant nutritional strategy for people who have undergone cancer treatment.

KEYWORDS: Nutrition. Functional foods. Microorganisms. Probiotics. Health.

1 | INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Conceção geral

Alimentação "saudável" vem sendo discutida na atualidade, uma vez que frente aos consumos de alimentos ultra processados, com altas quantidades de açúcar e associados ao sedentarismo, geram obesidade e agravam outras doenças. Ter uma alimentação equilibrada pode contribuir na prevenção e no tratamento de várias patologias (doenças) (PASCHOL et al., 2012).

Uma alimentação saudável e equilibrada requer uma atenção da procedência dos alimentos e cuidado com seus preparos, ou seja, utilizar a agroecologia na sua concepção alimentar-nutricional. Também, nas alternativas de alimentos que possam trazer múltiplos benefícios, que sejam economicamente viáveis e produzidos de forma correta sem prejuízo aos recursos naturais.

"Câncer" é um termo designado para muitas doenças, essencialmente, caracterizado pelo crescimento desordenado de células do próprio indivíduo, que, torna-se capaz de invadir tecidos, inclusive órgãos próximos ou distantes do lugar de onde tenha se originado, como as mamas em mulheres e próstata em homens, podendo se espalhar para outras regiões do corpo, ocasionando disfunções do organismo (INCA, 2021). Então, considerando a alimentação como constituição básica das células, órgãos e sistemas,

quando desequilibrada, os organismos estão sujeitos a doenças crônicas não transmissíveis e de incapacidades funcionais, que vão desde dificuldades respiratórias até condições graves, como doença coronariana e certos tipos de câncer. Estima-se que 90 mil mortes por câncer poderiam ser evitadas a cada ano se a população adulta mantivesse um peso corporal adequado (DONALDSON, 2004) e que, entre 20% e 33% dos casos de câncer mais comuns no mundo estejam associados ao peso corporal excedente e à inatividade física (WHO, 2003).

Importante ressaltar que, alimentação baseada em vegetalismo ou veganismo (ex.: frutas e cereais) não é sinônimo de saudável, uma vez que o ambiente pode estar com concentrações de moléculas contaminantes, como nitratos e metais pesados, derivados do uso excessivo de agrotóxicos. Como consequência, tem-se intoxicação aguda e crônica do organismo, aumentando o desenvolvimento de doenças, sendo uma delas o câncer (PASCHOL et al., 2012; INCA, 2015). O consumo de alimentos em bases agroecológicas e orgânicos pode ser uma alternativa viável para diminuir as doenças, e possíveis recuperações. Segundo Darolt (2007), alimentos com essas bases são produzidos em sistemas que não utilizam agrotóxicos (inseticidas, herbicidas, fungicidas, nematocidas) e outros insumos artificiais tóxicos (adubos químicos altamente solúveis), organismos geneticamente modificados, transgênicos ou radiações ionizantes.

Segundo, De Moura et al. (2010) há evidências de que os agrotóxicos alteraram a síntese genética e conseqüentemente as expressões corretas das células. E o uso nutricional ajustado com macro e micronutrientes de qualidade e em quantidades adequadas, melhora o prognóstico de pessoas que se recuperam de câncer (HACKSHAW-MCGEAGH et al., 2015). As microalgas são apresentadas como um novo modelo de organismos para uma ampla gama de aplicações biotecnológicas, incluindo suplementos dietéticos para nutrição animal e humana (BARKIA et al., 2019). Além disso, no Brasil, podem suprir um importante setor agroecológico de alimentos, pois sua biomassa é rica em macro compostos ativos, micronutrientes e vitaminas (ANDRADE et al., 2021).

Neste trabalho, fundamentou-se as hipóteses em estratégias nutricionais e/ou uso de *Chlorella sp.* em pessoas que passaram por tratamento de câncer baseado em revisão de literatura integrativa.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo geral foi, por meio de uma revisão integrativa, verificar estratégias nutricionais com e sem uso de *Chlorella sp.* em pessoas que passaram por tratamento de câncer.

1.2.2 *Objetivos específicos*

Elaborar estratégias nutricionais com o uso de *Chlorella* em pessoas que passaram por tratamento de câncer

Elaborar estratégias nutricionais sem uso de *Chlorella* em pessoas que passaram por tratamento de câncer.

Compilar o “Estado do Conhecimento” sobre - uso de *Chlorella* em pessoas que passaram por tratamento de câncer.

2 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Os agrotóxicos e a saúde humana

Os agrotóxicos são definidos como substâncias que agem direta ou indiretamente em um organismo vivo, podendo matá-lo ou controlá-lo de alguma maneira, interferindo em seu processo reprodutivo. De acordo com Baird (2002) devido a suas propriedades, tais substâncias podem bloquear o processo metabólico dos organismos nos quais são tóxicos e/ou bloquear seu processo reprodutivo e, devido a essas características são empregados em diversos ramos de atividades e aplicações, em particular, na agricultura.

O autor supracitado indica que esses compostos podem ser acaricidas, bactericidas, fungicidas, herbicidas, inseticidas, nematicidas, raticidas, vermífugos, entre outros, de acordo com as pragas que controlam. Podem ainda ser classificados em orgânicos: carbamatos (nitrogenados), clorados, fosforados e clorofosforados; inorgânicos: cujas composições químicas apresentam arsênio, tálio, bário, nitrogênio, fósforo, cádmio, ferro, selênio, chumbo, cobre, mercúrio e zinco e, botânicos: compostos de nicotina, piretrina, sabadina e rotenona que são extraídas do timbó ou tingui que é uma planta tóxica usada por índios brasileiros (BAIRD,2002).

No início de 2019, existiam no Brasil cerca de 13.300 registros de agrotóxicos (Aenda, 2019). Em termos de ingredientes ativos, em 2017, haviam 517 com uso autorizado no Brasil e 97 que haviam sido banidos. Dentre os autorizados, dez ingredientes responderam por cerca de 70% do total consumido, ficando o Glifosato em primeiro lugar na lista (ANVISA, 2007; SILVA ET AL., 2012).

Embora a aplicação de agrotóxicos aumente a produtividade agrícola, o seu uso intensivo gera um conjunto de externalidades negativas, que nos seres humanos podem se manifestar por meio de simples náuseas, dores de cabeça e irritações na pele até problemas crônicos, como diabetes, malformações congênitas e vários tipos de câncer. No meio ambiente, pode resultar em contaminação da água, plantas e solo, diminuição no número de organismos vivos e aumento da resistência de pestes (INCA 2013).

Nos últimos anos, tem sido observada a relação entre exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer, entre eles o de próstata (KOIFMAN, KOIFAMN; MEYER.,

2002; KAMANGA, DORES; ANDERSON, 2006; GASNIER ET AL., 2009; SILVA et al., 2013). Esses estudos indicaram que essas substâncias agem como disruptores endócrinos, ocasionando distúrbios relacionados à reprodução humana, podendo causar infertilidade masculina, anormalidades do desenvolvimento sexual e o surgimento de tumores hormônio dependentes, como os cânceres de ovário, mama, próstata, testículos e tireoide.

No estudo de Koifman, Koifman, Meyer (2002) foi encontrado que em alguns estados brasileiros, a correlação entre o consumo de agrotóxicos vendidos em 1985 com manifestações endócrinas na população exposta, que apresentaram manifestações de câncer de próstata, entre as outras más condições de saúde. Essa associação também foi encontrada no estudo desenvolvido por Silva et al. (2013), ao identificar correlações entre variáveis relativa à produção agrícola e a taxa de mortalidade por câncer de próstata entre os anos de 2005-2009 nos estados brasileiros, evidenciando a produção de milho e soja com a mortalidade de homens entre 60 a 80 anos por câncer de próstata.

Deste modo, frente aos indicativos encontrados, nota-se que há relação entre o consumo de alimentos com agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer, indicando que esse quadro tenha relação com o acúmulo de metais, liberados por esses recursos agrícolas, pelo organismo humano.

No Brasil, como em outros países, o perfil de morbimortalidade por câncer de próstata também tem se alterado nas últimas décadas. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA 2005) o número de casos novos estimados para o Brasil em 2005 era de 46.330. Este valor corresponde a um risco estimado de 51 casos novos a cada 100 mil homens, sendo o tipo de câncer mais frequente em todas as regiões do país. O risco estimado é de 69/100.000 no Sul, 63/100.000 no Sudeste, 46/100.000 no Centro-Oeste, 34/100.000 no Nordeste e 20/100.000 no Norte. De acordo com a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), um em cada seis homens com idade acima de 45 anos pode ter a doença sem que nem sequer saiba disso (SBU, 2003).

O estudo de Barrios (1996) indica uma forte associação do diagnóstico a fatores ambientais e às condições de vida e alimentação do grupo. Neste contexto, pode-se pressupor que o aumento dos casos de câncer é reflexo do processo de poluição ambiental, o consumo de alimentos com agrotóxicos e consumos nutricionais inadequados.

Muitos pesticidas organoclorados (OCPs) têm sido classificados pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) como da Classe 2B (possível cancerígeno). Além disso, um grande número de OCPs demonstraram potencial de desregulação endócrina (problemas hormonais). Independentemente da desregulação hormonal, a exposição a esses tipos de pesticidas organoclorados contribui para o aumento de risco de câncer (ARONSON ET AL., 2010; XIAOHUI ET AL., 2010; LEWIS-MICHAEL, OLMEDO-REQUENA, MARTÍNEZ-RUIZ, BUENO-CAVANILHAS; JIMÉNEZ-MOLEÓN, 2015).

A exposição ocupacional a pesticidas tem sido associada ao aumento do risco de câncer em muitos estudos epidemiológicos. Especificamente, vários grupos ou classes de

produtos químicos foram ligados ao câncer, incluindo herbicidas de triazina, inseticidas organoclorados (OC) e organofosforados inseticidas (OP) (BARRY ET AL., 2011; KOUTROS ET AL., 2013; PARDO ET AL., 2020).

A atrazina é um pesticida amplamente usado para controlar ervas daninhas de folha larga na agricultura em todo o mundo. Na América, tem sido detectado com frequência em águas superficiais e subterrâneas, onde tem a tendência de persistir por meses. Esses efeitos promovem a malignidade do tumor. Portanto, os pacientes com câncer devem ficar longe da atrazina e fazendeiros devem ser examinados regularmente para câncer de próstata (KEBANG ET AL., 2016).

Estudos adicionais entre as populações expostas a pesticidas são necessários para avaliar as interações entre os pesticidas e a variação genética em genes de reparo de DNA bem como para examinar a genotoxicidade de pesticidas individuais em humanos. Investigação dos mecanismos de ação, metabolismo e biodisponibilidade dos diferentes pesticidas podem ajudar a esclarecer sua relação com o risco de câncer (BARRY et al., 2012; MEDJAKOVIC et al., 2013; RUSIECKI et al., 2017).

A pesquisa de Macle-Fabry, Libotte, Willems e Lison (2006), com uma meta-análise e com base em agrupamento de 16 estudos, encontraram resultados estatisticamente significativos: 28% aumentaram o risco de câncer de próstata como resultado do trabalho de fabricação de pesticidas. Este resultado é consistente com vários outros estudos levantados.

Os resultados de outra meta-análise, sugerem um aumento fraco no risco de câncer de próstata para aplicadores de pesticidas, mostrando que alguns agricultores podem estar mais expostos do que outros. Nesse aspecto, os resultados da meta-análise reforçam a evidência de que quanto maior a exposição do agricultor a pesticidas, maior é o risco de desenvolver câncer de próstata (MACLE-FABRY; WILLEMS, 2004).

Várias meta-análises da relação entre câncer e exposição ocupacional a pesticidas, incluindo aqueles na agricultura (seja na aplicação ou na fabricação de pesticidas) relataram um risco aumentado em trabalhadores envolvidos nessas ocupações. Em conjunto, esses estudos sugerem que a exposição ao organoclorado pode desempenhar um importante papel no desenvolvimento de câncer (SAWADA ET., 2010).

Dieye et al. (2014) analisaram 6.097 casos de câncer de próstata registrados no Martinique Câncer Registry, na França, entre os anos de 1981 e 2005. No final da triagem do estudo, 5.693 casos de câncer de próstata foram incluídos na pesquisa. Além disso, foi encontrada uma associação inversa entre o nível de exposição da população a pesticidas e o risco de câncer de próstata, com as maiores incidências de câncer de próstata observada em zonas com os menores níveis de contaminação do solo pelo pesticida clordecona.

Observou-se também que o câncer de próstata clínico, frequentemente ocorre muitos anos após ao período da exposição inicial. Neste sentido, observa-se que se o pesticida organoclorado foi usado principalmente durante os anos 1970-1990, um aumento

substancial no número de novos casos de câncer de próstata teria sido relatado a partir de 2000. Portanto, supõe-se que o tempo decorrido desde o período inicial de exposição a pesticidas (1973-1993) pode ser insuficiente para resultar em mudanças mensuráveis na incidência da próstata (DIEYE ET AL., 2014).

Convém também destacar que, o risco de câncer em geral não foi significativamente associado ao uso de forato. No entanto, entre aplicadores que relataram uma história familiar de câncer de próstata, o risco associado à exposição ao forato foi elevado, enquanto não houve nenhum aumento correspondente entre aqueles sem histórico familiar (MAHAJAN ET AL., 2006).

2.2 Metais e câncer

Segundo Baccan (*apud* Castro, 2006), metais são os elementos químicos sólidos à temperatura ambiente de 25 °C, com exceção do mercúrio (Hg), do grupo que tem por características físicas a boa condutividade elétrica e térmica, brilho, cor que varia entre a amarelada e prateada, dureza, maleabilidade, flexibilidade, ductibilidade, além de possuir elevado ponto de fusão e ebulição.

Os metais pesados se referem aos elementos químicos que contaminam o meio ambiente. Para Hillert (*apud* por Castro, 2006), o termo “metal pesado” teria surgido como uma conveniência para os legisladores identificarem os metais com potencial tóxico. Estes metais tem aumentado a sua concentração no ambiente devido à atividade humana, tais como cádmio (Cd), mercúrio (Hg), chumbo (Pb) e bismuto (Bi), provocando diferentes danos à biota (Tsutiya, 2006; Cardoso 2019). Devido a isso, os metais pesados são causadores de muitos efeitos negativos para saúde humana, e chegam até o nosso organismo principalmente pela contaminação ambiental (poluição e alimentos), no qual a remediação da poluição por metais se torna difícil devido à sua alta persistência e sua baixa degradabilidade no ambiente (Yuan et al, 2004). Como exemplo de metal pesado pode-se citar os metais (Zinco- Zn, Cádmio-Cd, Cobre-Cu, Níquel-Ni), ametais (Selênio-Se) e semimetais (Arsênio-As, Antimônio-Sb).

Os metais pesados são quimicamente muito reativos e bioacumulativos, ou seja, o organismo não é capaz de eliminá-los de uma forma rápida e eficaz e seu acúmulo pode causar problemas endócrinos e digestivos (HESS, 2015).

Poucas evidências mostram a relação entre metais, explicitamente e separadamente analisados, quanto a sua associação ao câncer de próstata. Contudo, é preciso destacar que, a etiologia do câncer de próstata permanece amplamente desconhecida.

Os únicos fatores de risco bem estabelecidos para o câncer são a idade, origem étnica como estilo de vida (atividade física, consumo de álcool, tabagismo, dieta), infecções (doenças sexualmente transmissíveis e prostatite) e níveis hormonais. Acredita-se que algumas ocupações desempenhem um papel na etiologia do câncer, especialmente aqueles relacionados a metais pesados, cádmio, arsênio, exaustão de diesel, hidrocarbonetos

aromáticos policíclicos e pesticidas (CHRISTENSEN et al., 2010; LEMARCHAND et al., 2016).

2.3 Alimentação, nutrição e câncer

A nutrição é um processo biológico em que os organismos, tais como os animais, fungos, vegetais e micro-organismos, utilizando-se de alimentos, assimilam nutrientes para a realização de suas funções vitais (Leonardo, 2009).

Um estado nutricional negativo (subnutrição, sobrepeso ou obesidade) contribuiu para a carga de doenças crônicas e de incapacidades, que vão desde dificuldades respiratórias até condições graves, como doença coronariana e certos tipos de câncer. Estima-se que 90 mil mortes por câncer poderiam ser evitadas a cada ano se a população adulta mantivesse um peso corporal adequado (Donaldson, 2004), e que, aproximadamente, 20-33% dos casos de câncer mais comuns possam ser atribuídos ao peso corporal excedente e à inatividade física (WHO, 2003).

O controle da obesidade pode representar uma importante medida de prevenção de muitos tipos de câncer na sociedade atual, no entanto, os efeitos do excesso de peso e sua origem ainda são controversos, sendo confusos os resultados dos estudos nessa área (Eichholzer et. al, 2005). Além disso, o consumo equilibrado de nutrientes não reflete sozinho um estado de saúde, uma vez que atualmente, encontram-se no mercado um grande número de alimentos transgênicos e/ou contaminados com o uso abusivo de agrotóxicos, os quais causam intoxicação aguda e crônica ao nosso organismo e aumentam o desenvolvimento de doenças, inclusive o câncer (PASCHOAL, NAVES ; FONSECA, 2012).

A literatura sobre o tema tem demonstrado que a idade avançada, histórico familiar, dieta alimentar rica em carne e obesidade são alguns dos fatores de risco que tem apresentado associações consistentes com o desenvolvimento do cancer. Por outro lado, hábitos alimentares como a ingestão de frutas e vegetais, os quais atuam como fatores de proteção, têm apresentado associações não consistentes (GIOVANNUCCI LIU ;PLATZ 2007).

Pesquisas têm procurado estabelecer associações entre certos hábitos alimentares e o câncer, mas até o momento ainda não existem evidências solidamente estabelecidas (KAMANGAR, DORES ; ANDERSON, 2006). Alguns estudos epidemiológicos encontraram uma associação positiva entre consumo de álcool e câncer de próstata, embora esta ainda não esteja definitivamente estabelecida (WATTERS, PARK, HOLLENBECK, 2010).

O tabagismo, em conjunto com uma alimentação pobre em nutrientes, idade avançada, histórico familiar desfavorável são apontados como fatores de incidência para o câncer. Contudo, destaca-se que a dieta alimentar vasta em carne e a obesidade também são fatores significativos para o risco de câncer. Além disso, a ingestão de vegetais e frutas são fatores que auxiliam na proteção contra o câncer, demonstrando assim a importância

de uma alimentação saudável e nutrição adequada para prevenção dessa patologia (SILVA, SILVA, LIMA-LUZ, AYDOS; MATTOS, 2015).

A alimentação e a nutrição são fatores responsáveis por 30% dos casos de câncer de próstata em países do Ocidente. Esse aspecto torna a alimentação a segunda causa principal para a prevenção, seguida da necessidade de abstenção do tabagismo. Pesquisas tem relacionado os hábitos alimentares com o câncer, no entanto, a literatura sobre o assunto ainda é incipiente. No estudo de Silva, Silva, Lima-Luz, Aydos e Mattos (2015), foi avaliado como o consumo de bebida alcoólica tem relação com as taxas de mortalidade derivadas do câncer. Alguns estudos levantados pelos autores apresentaram que, existe correlação entre o consumo de álcool e o câncer, mesmo que ainda não seja de fato estabelecido como fato.

Poluentes ambientais e fatores dietéticos têm sido implicados na incidência de câncer. Os mecanismos pelos quais os poluentes ambientais podem iniciar ou promover o câncer são desconhecidos. No entanto, muitos poluentes ambientais são conhecidos por interferir com regulação hormonal em tecidos sensíveis a hormônios (TESSIER; MATSUMURA, 2001; BARRY et al., 2012).

Ademais, tem sido demonstrado que modificações no estilo de vida, como parar de fumar, prática de exercícios físicos e o controle de peso, oferecem oportunidades para reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata. Diferentes estudos fornecem dados sobre o câncer e sua associação com fatores metabólicos, hormonais e perfil inflamatório. Nesse tipo de câncer, fica claro que a obesidade e a síndrome metabólica são importantes fatores de risco. Foi sugerido que um maior índice de massa corporal (IMC), está positivamente associado a um risco aumentado de desenvolver uma forma agressiva de câncer e conseqüentemente, um aumento em sua taxa de mortalidade (HACKSHAW-MCGEAGH et al., 2015; PASCUAL-GELER et al., 2018).

Por fim, destaca-se também que, o consumo de frutas e vegetais, a ingestão de fibra alimentar, suplementação vitamínica junto com a ingestão de produtos probióticos pode apresentar uma associação negativa ao risco de câncer (PASCUAL-GELER et al., 2018).

2.4 Suplementação de *Chlorella vulgaris* e câncer

Chlorella vulgaris é uma alga verde unicelular, microscópica esférica com 2-10 µm de diâmetro, cujo extrato é considerado um modificador da resposta biológica e tem a função de estimular as células normais a produzirem mensageiros químicos que atuam como mediadores, melhorando assim a capacidade do sistema imunológico de encontrar e destruir células cancerosas, uma vez que atua como antioxidante. Além disso, ela contribui para a eliminação pelo organismo de substâncias tóxicas como os inseticidas organoclorados (SAFI et. al, 2014).

Ela é uma célula reprodutora não móvel que se reproduz assexuadamente e rapidamente e sobre condições ótimas de crescimento, pode atingir 5-40% de

lipídios por peso seco de biomassa, sendo composta principalmente por glicolipídios, ceras, hidrocarbonetos, fosfolipídios e pequenas quantidades de ácidos gordos livres, principalmente os polinsaturados ômega-3 (35%) (SAFI et. al,2014).

Por ser uma microalga, Vidotti e Rollemberg (2004) e Perez-Garcia et al. (2011) apontam que a *Chlorella vulgaris* apresenta importância biológica, ecológica e econômica. Biológica por viabilizar a vida dos seres aeróbicos, ao auxiliar na estruturação da atmosfera terrestre. Ecológica, já que essa estruturação pode contribuir na manutenção dos ecossistemas e, por fim, é importante em termos econômicos por ser utilizada na indústria alimentícia, de medicamentos, cosméticos, biocombustíveis, entre outros.

No caso da indústria alimentícia, o cultivo das microalgas, entre elas a *Chlorella vulgaris*, tem sido realizado visando à produção de biomassa para uso no desenvolvimento de alimentos funcionais, para obtenção de compostos bioativos que tem propriedades nutricionais e farmacêuticas que contribuem na síntetização de compostos nutracênticos, ácidos graxos poli-insaturados e pigmentos carotenoides, que apresentam propriedades terapêuticas (TRIPATHIET et al., 2006).

Merchant e André (2001) afirmam que a *Chlorella* não tem nenhum efeito tóxico e recomendam o uso de 3 gramas da alga por dia, para produzir seus efeitos terapêuticos. Um dos principais benefícios da *Chlorella vulgaris* é do estimular o sistema imune, melhorando a proteção contra infecções e atuando como um excelente protetor contra o câncer, dada a sua propriedade antioxidante. Estudos sobre os compostos bioativos de microalgas (CHA et al., 2010; PLAZAET al., 2010) demonstraram o efeito antitumoral, devido as suas propriedades quimiopreventivas (atividade anti-inflamatória) e atividade antimicrobiana, que atua como antibióticos contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e antifúngicas.

Por sua característica antioxidante, a *Chlorella vulgaris* pode ajudar a reduzir a degeneração da retina, regular o colesterol sanguíneo, combater doenças crônicas não transmissíveis (como as cardiovasculares) e fortalecer o sistema imunitário (GOUVEIA et.al, 2005; SAFI et al.,2014). Os principais minerais presentes na sua composição são o fósforo, magnésio, cálcio e potássio. No perfil vitamínico, encontram-se as vitaminas do complexo B, principal fator para a atividade de enzimas no metabolismo e que promove o crescimento das 17 células vermelhas do sangue, reduz o risco de cancro no pâncreas e mantém a pele, cabelo e músculos saudáveis. Além disso, tem-se as vitaminas dos complexos A, C e D, que são elementos chave para o crescimento e diferenciação celular no corpo humano (Vit. A), com atividade antioxidante que age como removedor de radicais livres, melhorando a circulação sanguínea e controlando as funções musculares (Vit. C e E) (SAFI et. al,2014).

A *Chlorella vulgaris* pode ser encontrada no mercado como suplemento alimentar ou aditivo (FRADIQUE et. al, 2010), corante e emulsionante de alimentos (SAFI et. al,2014). Estes produtos podem ter diferentes formas, tais como cápsulas, comprimidos, extratos e pó. Assume uma relevância especial por ser utilizada como ingrediente alimentar, uma vez que é permitida pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA).

Apresenta um histórico de utilização na União Europeia antes de 1997 e, por conseguinte, não se insere no âmbito de aplicação do Regulamento (CE) n.º 258/97 e Regulamento (UE) n.º 2283/2015, relativos a novos alimentos e novos ingredientes alimentares.

Casos de uso da *Chlorella vulgaris* para a remoção de metais pesados como chumbo, cádmio, cromo e níquel de ambientes aquáticos tem sido amplamente investigados nos últimos anos (RODRIGUES, 2005). Alguns estudos identificaram que esta alga tem propriedade quelante, promovendo o sequestro do metal por meio de uma organela citoplasmática denominada cloroplasto (VEGLIO ; BEOLCHINI, 1997; WONG et al., 1997; LÓPEZ et al., 1998; TRAVIESO et al., 1999).

Nutrição, atividade física e modificações no estilo de vida são etapas iniciais no tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica NAFLD, que demonstra também ligação com a importância de cuidado com esses aspectos para a prevenção de câncer. Além da modificação do estilo de vida, certas microalgas e componentes de alimentos bioativos têm recebido considerável atenção científica devido aos seus efeitos benéficos nos distúrbios relacionados à obesidade, incluindo obesidade, resistência à insulina e outras manifestações metabólicas da NAFLD (EBRAHIMI-MAMEGHANI, SADEGHI, FARHANGI, VAGHEF-MEHRABANY; ALIASHARAFI, 2017).

Estudos nutricionais de *Chlorella vulgaris* revelaram que esta alga contém nutrientes essenciais, incluindo aminoácidos e ácidos graxos, bem como algumas vitaminas e minerais; atuando também como uma boa fonte de fibra. Esta alga também contém fitoquímicos (por exemplo, carotenoides, clorofila, tocoferóis e ubiquinona) sendo amplamente utilizada como suplemento nutricional, auxiliando de forma direta e indireta na prevenção e tratamento pós câncer. Os suplementos de *Chlorella vulgaris* são seguros e sua eficácia na prevenção e tratamento de dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão, bem como a perda de peso, foi evidenciada em vários estudos (SILVA, FERREIRA, DIAS ; BARREIRO, 2020).

Os resultados de um ensaio clínico mostraram o peso significativo e os efeitos redutores da suplementação de oito semanas com *Chlorella vulgaris* entre pacientes com NAFLD. Além disso, a suplementação com essa microalga mostrou melhorias significativas nas enzimas hepáticas e redução na Valores CRP. A homeostasia da glicose também melhorou por meio da redução no soro FSG e aumentou as concentrações séricas de insulina. No final do estudo, os pacientes do grupo *Chlorella vulgaris* tiveram níveis significativamente mais baixos de glicose e TNF- α , em comparação ao grupo placebo. Já as diferenças entre os grupos para as outras variáveis não foram significativas (EBRAHIMI-MAMEGHANI, SADEGHI, FARHANGI, VAGHEF-MEHRABANY; ALIASHARAFI, 2017).

O interesse pela biotecnologia de algas aumentou nos últimos anos, uma vez que estes microrganismos produzem biomoléculas com diversas aplicações em diversas áreas: farmacêutica, cosmética e alimentícia (nutracêuticos e alimentos funcionais); setor de saúde; aquicultura; agricultura (biofertilizantes); tratamento de água poluída; bem como uma fonte alternativa de ácidos graxos para a produção de biocombustíveis (GILLE, TRAUTMAN,

POSTEN, BRIVIBA, 2016; CEZARE-GOMES et al., 2019). Com isso, é possível notar a importância de estudos e investimentos nesses microrganismos, especialmente pela eficiência no cuidado nutricional preventivo ao câncer de próstata.

Uma diminuição no desempenho das funções corporais é observada conforme a idade das pessoas avança. Vários órgãos e sistemas, como o sistema nervoso, sistema digestivo e sistema cardiovascular são afetados pelo envelhecimento. O aumento da expectativa de vida tem contribuído para o aumento dos problemas de saúde entre os idosos. Consequentemente, a introdução de remédios naturais, como suplementos ou intervenções dietéticas têm sido amplamente estudado para a elaboração e adoção de medidas preventivas (AZLAN, YUSOF, ALIAS, MAKPOL, 2019).

Pesquisa sobre o efeito de *Chlorella* na atrofia muscular em um modelo de camundongo com deficiência de atividade de aldeído desidrogenase mitocondrial 2 específicos para músculos, mostrou que a suplementação com *Chlorella* por 6 meses resultou na prevenção de atrofia muscular relacionada à idade (AZLAN, YUSOF, ALIAS; MAKPOL, 2019).

A *Chlorella vulgaris* tem sido muito utilizada como um suplemento de saúde, especialmente no Japão e Coreia. Contém alto conteúdo de nutrientes, incluindo vitaminas e minerais. Ademais, ajuda a fortalecer o sistema imunológico e apresenta efeito anti-inflamatório. Por fim, a *Chlorella vulgaris* pode reduzir a proliferação celular e apoptose induzida em hepatoma linha celular (ARIFIN et al., 2017).

2.5 Medidas preventivas relacionadas ao câncer

Uma estratégia abrangente e bem-sucedida de minimização do risco de câncer gerado pelo uso de pesticidas deve se basear em iniciativas de pesquisa, cuja finalidade seja identificar pesticidas que são cancerígenos para humanos, combinada com políticas que tentam reduzir essas exposições aos trabalhadores e o público em geral (ALAVANJA et al., 2013; PARDO et al., 2020).

Entre os membros do público em geral que não são aplicadores de pesticidas, múltiplas rotas de exposição são possíveis dependendo se o indivíduo é um adulto ou uma criança, a localização de sua residência em relação às aplicações do pesticida, se uma residência foi tratada com pesticidas, as ocupações dos membros da família, a volatilidade do composto, a persistência dos pesticidas no meio ambiente e vários outros produtos químicos e propriedades físicas dos pesticidas (ALAVANJA et al., 2013). Esses fatores são medidas de prevenção, em conjunto com uma alimentação saudável e cuidado com a saúde em geral, para a minimização dos riscos de exposição aos malefícios dos pesticidas.

Apesar de não possuírem idade suficiente para a incidência de câncer, devido ao lapso temporal de ação da nocividade dos pesticidas, também convém ressaltar medidas de prevenção direcionadas às crianças. Uma fonte de exposição a pesticidas está associada à alimentação, pois a contaminação pode ocorrer também com quem

não é aplicador de pesticida, mas consome alimentos contaminados. Uma medida então para prevenção é o consumo de orgânicos, pois está associado a uma concentração substancialmente mais baixa de níveis de dialquilfosfato urinário (que indicam exposição a pesticidas organofosforados) se comparado a aqueles que comem alimentos convencionais (ALAVANJA et al., 2013).

A nutrição é um fator de risco importante para o desenvolvimento e progressão do câncer. Pesquisas experimentais e epidemiológicas, que usam dados provenientes de estudos de controle de caso ou de corte, apontam fortes evidências de que a redução do consumo total de energia, uma dieta que compreende menos de 30% de gordura e o aumento da ingestão de fitoestrogênios, vitaminas D e E e selênio podem produzir uma diminuição da incidência de câncer em geral (SCHMITZ-DRÄGER, EICHHOLZER, BEICHE; EBERT, 2001; CHAN, GANN, GIOVANUCCI, 2005).

3 | METODOLOGIA

3.1 Conceção geral

O presente estudo desenvolve uma revisão bibliográfica integrativa, cuja finalidade é apresentar a produção científica acerca da influência da suplementação de microalga *Chlorella vulgaris* para a redução de níveis de metais associados a agrotóxicos e o seu possível impacto para o tratamento pós câncer, considerando o período de 2000 a 2020. A adoção desta metodologia se justificou devido a sua contribuição em termos de sistematização e análise dos dados e conteúdos escolhidos para este trabalho de dissertação, trazendo a compreensão do tema abordado, com base em outros estudos independentes (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Convém apresentar que, a revisão integrativa dispõe critérios definidos para a coleta dos dados e a análise e apresentação dos resultados, devendo ser aplicada desde o início de estudo. Sendo assim, a presente pesquisa segue as seguintes etapas, descritos e modificados conforme (WHITTEMORE; KNAFL, 2005):

- a) seleção da pergunta de pesquisa (apresentada na hipóteses e objetivos);
- b) definição dos critérios de inclusão de estudos e seleção da amostra (dispostos na escolha da base de dados e palavras-chave);
- c) representação dos estudos selecionados (bibliometria) e considerando todas as características em comum;
- d) análise crítica dos achados, identificando diferenças e conflitos;
- e) Interpretação dos resultados e relato das evidências encontradas.

Para a obtenção dos dados foi feita uma busca por publicações indexadas na base de dados EBSCOHost, em janeiro de 2021, com acesso por intermédio do *link*¹ disponibilizado

¹ <https://www.ebsco.com/>.

pela base de dados. Para a seleção dos estudos, foram aplicados os seguintes critérios: artigos publicados em português ou inglês, entre os anos 2000 até 2020; artigos com resumos e textos completos, disponibilizados no formato PDF; artigos originais, de revisão de literatura, relato de caso e pesquisas relacionadas aos seguintes descritores: *Chlorella sp* and metal; câncer; câncer and agrotóxicos; câncer and nutrição and prevenção; câncer and microalga *Chlorella vulgaris* and nutrição e *Chlorella vulgaris* e nutrição, com aplicação de critérios de busca para “termo exato” com o conector “and”. Por fim, pesquisas que não atendem os critérios de inclusão foram excluídas da pesquisa.

Do total de estudos pesquisados na primeira parte da análise, foram selecionados 755 seguindo o critério dos descritores. Foi realizada a leitura minuciosa de cada resumo e posteriormente do artigo, cujo foco foi direcionado para os artigos que apresentam conteúdo aplicado para o objetivo desta pesquisa. Conforme os critérios de inclusão, 26 artigos foram selecionados e serão apresentados nas próximas seções.

3.2 Análises bibliométricas

A próxima etapa do estudo foi a análise bibliométrica em que foram abordados os conceitos-chaves relacionados à pesquisa. Vinte e seis artigos foram selecionados, sendo alguns deles de revisão de literatura. Optou-se por incluir outros trabalhos que também tinham rigor científico e de outras bases de dados e editoras de relevante impacto, como por exemplo Springer-Nature, e contendo revisão de pares como os artigos científicos. Foram destacados os estudos sobre o perfil nutracêutico de *Clorella sp.* e as estratégias nutricionais para (possíveis) pacientes em recuperação após tratamento de câncer. Além disso, ressalta-se com base na revisão integrativa, as estratégias nutricionais seguem os quatro grupos de pacientes.

Para atender aos objetivos da pesquisa, sugere-se a abordagem de uma pesquisa de campo, dividindo-se os pacientes que passaram por tratamento de câncer e entrariam em acompanhamento nutricional nos seguintes grupos:

- 1) grupo 1, as pessoas que passaram por tratamento de câncer e teriam apenas orientação nutricional sem uso de *C. vulgaris*;
- 2) grupo 2, pessoas que passaram por tratamento de câncer e não teriam nenhum acompanhamento nutricional e sem uso de *C. vulgaris*;
- 3) grupo 3, pessoas que passaram por tratamento de câncer e iriam receber orientação nutricional com uso de *C. vulgaris*;
- 4) grupo 4, pessoas que passaram por tratamento de câncer e não teriam nenhum acompanhamento nutricional e seriam suplementadas apenas com a *C. vulgaris*;

A *C. vulgaris*, utilizada para consumo humano deve ser oriunda de empresas registradas e autorizadas pelos órgãos de controle e qualidade do cultivo deste microrganismo. Também, deve ser prescrita mediante avaliação de profissional habilitado

para tal, principalmente, após um tratamento de câncer. A tomada de decisão para as possíveis estratégias se baseia em evidências científicas como descritas por Kwak et al. (2012), Talero et al. (2015), Barkia et al. (2019b) e Silva et al. (2019), as quais serão abordadas no presente estudo.

4 | DESENVOLVIMENTO

4.1 Biometria dos estudos

A classificação dos estudos selecionados foi realizada conforme o ano e metodologia utilizada na publicação. Ao que concerne ao tipo de estudo presente nas categorias de publicação nos estudos indexados na base de dados selecionada, dos 26 estudos selecionados, o quantitativo da categoria é apresentado na tabela 1.

Categorias	Número
Pesquisas originais	16
Revisão de literatura narrativa	4
Revisão de literatura integrativa	3
Revisão de literatura sistemática	2
Relatos de caso/controle de caso	1
Total	26

Tabela 1 Resumo das categorias e número de trabalho coletados na base de dados EBSCOHost entre os anos 2000 até 2020, com a seguinte estratégia de busca Chlorella sp.and metal; câncer; câncer and agrotóxicos; câncer and nutrição and prevenção; câncer and microalga Chlorella vulgarisand nutrição e Chlorella vulgaris e nutrição.

Como se pode observar na tabela, as pesquisas originais corresponderam a 62% de todos os estudos, em seguida da revisão de literatura narrativa, com 16%. Os demais, tiveram a representatividade de 11,5% (estudo de revisão de literatura sistemática), 10% para a revisão de literatura integrativa e 0,5% para relatos/controle de caso.

Outro ponto de categorização dos estudos selecionados foram os anos de publicação dos artigos. O período de tempo considerado foi do ano 2000 até 2020. A distribuição dos anos de publicação, a seguir, conforme a tabela 1. O período escolhido para a pesquisa foi de 2000 até 2020. Contudo, os anos 2000, 2002, 2003, 2007, 2008, 2009 e 2018 não possuem nenhum estudo contabilizado. Os anos que se destacaram foram 2010 e 2016, com 4 publicações, o que corresponde a 31% do total dos estudos selecionados. Os anos com a menor representatividade foram 2001, 2004, 2005, 2014 e 2020, contando com apenas 1 estudo.

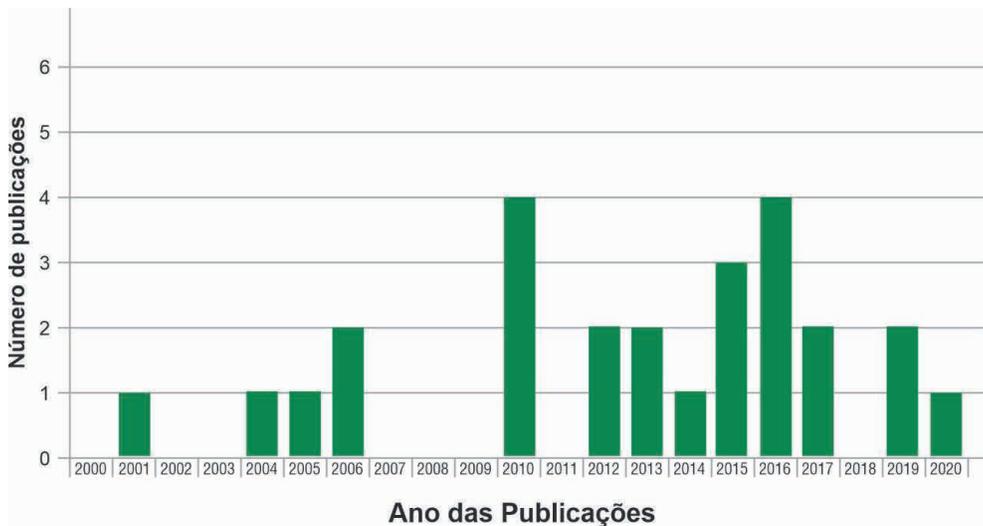


Figura 1 Coletados na base de dados EBSCOHost entre os anos 2000 até 2020, com a seguinte estratégia de busca *Chlorella sp.* and metal; câncer; câncer and agrotóxicos; câncer and nutrição and prevenção; câncer and microalga *Chlorella vulgaris* and nutrição e *Chlorella sp.*

O período escolhido para a pesquisa foi de 2000 até 2020. Contudo, para os anos de 2000, 2002, 2003, 2007, 2008, 2009, 2011 e 2018 não foi encontrado nenhuma publicação. Os anos com mais representatividade foram 2010 e 2016 com 4 publicações, o que corresponde a 31% do total dos estudos selecionados. Nos anos 2001, 2004, 2005, 2014 e 2020, foi publicado apenas 1 estudo.

Os artigos também foram categorizados conforme a metodologia, sendo consideradas os estudos qualitativos, quantitativos e qualiquantitativo, conforme a Tabela 2.

METODOLOGIA	Nº
Pesquisa qualitativa	8
Pesquisa quantitativa	16
Pesquisa quantitativa/qualitativa	2

Tabela 2. Divisão dos estudos selecionados conforme a metodologia EBSCOHost entre os anos 2000 até 2020, com a seguinte estratégia de busca *Chlorella sp.* and metal; câncer; câncer and agrotóxicos; câncer and nutrição and prevenção; câncer and microalga *Chlorella*.

O grupo de estudos quantitativos, composto em sua maioria por pesquisas originais, corresponde a 61,5% dos estudos selecionados. A pesquisa qualitativa, por sua vez, apresentou o percentual de 30,5%, quanto aos estudos estritamente de revisão de literatura narrativa. Já os estudos com metodologias mistas corresponderam a 8% do total.

Com base nos critérios de seleção e na busca por estudos na EBSCOHost, foram selecionados na segunda etapa de triagem, 51 estudos no total. Contudo, para a análise

desta revisão integrativa, foram analisados 26 estudos. A análise de conteúdo, a terceira etapa, foi realizada para identificar os artigos que trouxeram, de forma pertinente, a temática central tratada nesta pesquisa.

N°	Título (Title)
1	Increased ErbB-2 Tyrosine Kinase Activity, MAPK Phosphorylation, and Cell Proliferation in the Prostate Cancer Cell Line LNCaP following Treatment by Select Pesticides
2	Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis
3	Role of Diet in Prostate Cancer Development and Progression
4	Phorate Exposure and Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study
5	Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers
6	Associations of Serum Concentrations of Organochlorine Pesticides with Breast Cancer and Prostate Cancer in U.S. Adults
7	Coumaphos Exposure and Incident Cancer among Male Participants in the Agricultural Health Study (AHS)
8	Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk
9	High Pesticide Exposure Events and DNA Methylation among Pesticide Applicator in the Agricultural Health Study
10	Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study
11	Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes, pesticide exposure and prostate cancer risk
12	Increased Cancer Burden Among Pesticide Applicators and Others Due to Pesticide Exposure
13	Genetic Susceptibility Loci, Pesticide Exposure and Prostate Cancer Risk
14	Geographic variations and temporal trends in prostate cancer in Martinique over a 25-year period
15	Correlação entre produção agrícola, variáveis clínicas-demográficas e câncer de próstata: um estudo ecológico Correlation
16	Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence
17	A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the prevention of prostate cancer progression and mortality
18	Atrazine promotes RM1 prostate cancer cell proliferation by activating STAT3 signaling KEBANG
19	Bioaccessibility of carotenoids from <i>Chlorella vulgaris</i> and <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>
20	Factors Associated With the Prevalence of Prostate Cancer in Rural Saskatchewan: The Saskatchewan Rural Health Study
21	Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort
22	Elevation of tumour markers TGF- β , M2-PK, OV-6 and AFP in hepatocellular carcinoma (HCC)-induced rats and their suppression by microalgae <i>Chlorella vulgaris</i>
23	Glucose homeostasis, insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae <i>Chlorella vulgaris</i> : A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial
24	<i>Chlorella vulgaris</i> Improves the Regenerative Capacity of Young and Senescent Myoblasts and Promotes Muscle Regeneration

Tabela 3. Título do trabalho, autores, ano de publicação selecionados conforme a metodologia EBSCOHost entre os anos 2000 até 2020, com a seguinte estratégia de busca *Chlorella sp. and metal; câncer; câncer and agrotóxicos; câncer and nutrição and prevenção; câncer.*

4.2 Risco de agrotóxico a saúde do trabalhador

Estudo desenvolvido por Tessier; Matsumura (2001) indicou que alguns fatores ambientais e dietéticos podem causar um certo tipo de câncer (o de próstata). De acordo com os autores, os aspectos do ambiente podem desregular os hormônios e assim, causar o que fornece uma estrutura para a ação de desreguladores endócrinos em hormônios carcinogênicos.

Por sua vez, Van Maele-Fabry e Willems (2004) com base em análise de 22 estudos epidemiológicos publicados entre 1995 e 2001, encontraram que o risco meta-relativo de câncer de próstata em agricultores foi de 1,13 (IC de 95% 1,04-1,22). Entre esses estudos, quatro abordaram o subgrupo de aplicadores de pesticidas, sendo identificado um risco meta-relativo maior (1,64, IC 95% 1,13–2,38). Estes autores estimaram o risco de câncer em grupos que se expuseram a agrotóxicos, encontrando um valor de 1.24 (95% CI 1.06–1.45). Destaca-se que esta estimativa não inclui a América do Sul e Brasil, o que pode gerar uma subestimação, pois as condições de trabalho, mesmo na agricultura e pecuária, são menores e menos fiscalizadas. Segundo Van Maele-Fabry et al. (2006), pág. 364

“A preocupação com a carcinogenicidade potencial dos pesticidas foi motivada por estudos epidemiológicos que relataram uma possível associação entre a agricultura ou a aplicação de pesticidas e certos tipos de câncer, incluindo câncer de próstata. Vários estudos epidemiológicos também examinaram o risco de câncer de próstata entre trabalhadores na fabricação de pesticidas, mas nenhum desses estudos individuais permite tirar conclusões definitivas. Então, segundo estes autores, o presente estudo é a primeira meta-análise abrangente do risco de câncer de próstata em trabalhadores da indústria química de pesticidas.

Portanto, o estudo citado isolou um importante aspecto que ainda gerava dúvidas sobre o risco da molécula química de agrotóxicos, sendo identificado um aumento de 28% em risco carcinogênico (de próstata) na amostra coletada.

Aligação entre o uso do forato de pesticida organofosforado e o risco de câncer de próstata entre aplicadores com histórico familiar de câncer de próstata tem sido destacada por Agricultural Health Study (AHS) Mahajan et al. (2006). De acordo com os resultados da pesquisa, o risco de câncer de próstata não foi significativamente associado ao uso de “forato”. No entanto, entre os aplicadores que relataram história familiar de câncer de próstata, o risco associado à exposição forçada foi elevado, ao passo que não houve aumento correspondente entre aqueles sem história familiar.

Segundo Xu et al. (2010), os agrotóxicos do grupo dos organo-clorados estão no “grupo de desreguladores endócrinos ambientais que podem estar associados a um risco aumentado de cânceres relacionados a hormônios, incluindo câncer de mama e próstata. Este autores, apontam em seus resultados correlações significativas de Oxiclordano e dois biomarcadores (β -HCH e p,p'-DDE). Por outro lado, Christensen et al. (2010) concluíram que o uso de inseticidas como o tiosfato orgânico não tem associação com nenhum tipo de câncer avaliado na pesquisa. Comparando-se os dois estudos citados, foi possível constatar que Xu et al. (2010) é mais abrangente em termos de números e diversidade de indivíduos, enquanto que Christensen et al. (2010) considerou apenas indivíduos de um país específico, no caso, os Estados Unidos. Portanto, a escolaridade e índice de desenvolvimento pode gerar confronto destas evidências.

Alguns autores demonstraram marcadores genéticos para avaliação e correlação entre trabalhadores que manipulam agrotóxicos e casos de câncer (Barry; Koutros; Andreotti; et al. (2012) human biomonitoring studies indicate increased genetic damage (e.g. chromosomal aberrations, Barry; Koutros; Lubin; et al. (2012), Koutros et al. (2013) e Alavanja et al. (2013).

Barry; Koutros; Andreotti; et al. (2012) human biomonitoring studies indicate increased genetic damage (e.g. chromosomal aberrations constataram que, para um tipo de câncer masculino – de prostata, houve marcadores genéticos associados com exposição de agrotóxicos, sendo mais específicos sete genes marcadores. Cabe ressaltar que estes autores utilizaram grupos de controles e assim realizaram uma comparação mais robusta em termos metodológicos. Koutros et al. (2013) apontaram que até este período do ano de 2013 havia uma lacuna para marcadores (genéticos) específicos e condições ambientais (como a exposição à agrotóxicos). Estes autores, associando estudo genotípico com técnica matemático-estatística de regressão logística, enfatizaram a qualidade das informações nas quais houve a exposição do indivíduo “ambiental-agrotóxicos”. Mesmo assim, conseguiram identificar uma genética específica.

Há trabalhos, publicados entre os anos de 2014 e 2016, associando os relatos clínicos de câncer e a exposição do indivíduo aos “ambiental-agrotóxicos” (Medjakovic et al. (2014), Dieye et al. (2014), Hackshaw-McGeagh et al. (2015), Lewis-Mikhael et al. (2015), Silva et al. (2015), Lemarchand et al. (2016), Sharma et al. (2016). Estes estudos evidenciaram uma regionalização que, por vezes, direcionam-se para modelos mais generalizados.

Estudos publicados no período de 2016 a 2020 destacaram o debate sobre a “Chlorella sp.” e seu potencial nutricional (Gille et al. (2016), HU et al. (2016), Ebrahimi-Mameghani et al. (2017), Tajul Arifin et al. (2017), Cezare-Gomes et al. (2019), Zainul Azlan et al. (2019) e Silva et al. (2020). Vejamos que até essa linha de tempo e restrição do espaço (base de dados) conflui para o estado de mais novo para nutrição e saúde do homem – principalmente para pós tratamento de uma significativa problemática que é o câncer. Ressalta-se o que foi apontado por Zainul Azlan et al. (2019), que via ensaio de

viabilidade celular de mioblasto (humano), quando aumentado a interação celular com *Chlorella vulgaris*, houve da capacidade regenerativa deste componente celular do musculo esquelético (mioblasto). Associando-se estes resultados a ideia de que após os indivíduos, após o tratamento de câncer, apresentam um enfraquecimento muscular esquelético por conta das diferentes intervenções médicas, pode-se enfatizar a questão das estratégias nutricionais mais atuais.

Com base nos argumentos, tanto dos autores estudados quanto da resolução hipotética da intervenção nutricional pós tratamento de câncer, abordam-se, na seguinte seção, os aspectos nutracêuticos da *Chlorella sp.* na alimentação e as possíveis estratégias para os grupos de indivíduos com e sem microrganismos na alimentação.

4.3 Composição nutracêutica *Chlorella sp.*

Segundo Barkia et.al, 2019, a *Chlorella vulgaris* traz em sua composição macronutrientes, dos quais 51% a 58% se referem a proteína, de 12% a 17% de carboidratos e 14% a 22 % de lipídios.

Silva et. al, 2019 comentaram que a *Chlorella* tem sido amplamente produzida como uma fonte de alimento saudável na Alemanha, China, Japão e varios países asiáticos, tendo sido apontado como substituto alimentar para humanos. Os autores relataram que a *Chlorella* é uma fonte rica em ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados e pode ser composta por 30% a 60 % desses ácidos graxos. Além disso, contém até 0,2% de carotenóides (humanos não são capazes de sintetizar carotenóides e requer a ingestão de carotenóides na ingestão dietética). Exemplo de carotenóides encontrados na *Chlorella* são a astaxantina, zeaxantina, violaxantina e luteína que são compostos naturais, considerados alimentos funcionais em potencial, podendo atuar como agentes quimiopreventivos contra inflamação e câncer. Os autores demonstraram que a alga é rica em ácido ascórbico, tocoferol, vitaminas, minerais, proteínas e polissacarídeos. Além disso, contém uma quantidade significativa de vitamina B12 biologicamente ativa, permitindo que pacientes com deficiência dessa vitamina sejam capazes de restaurar seus níveis. Por fim, devido ao seu alto teor de vitamina K, podem interagir com a varfarina, inibindo o seu efeito anticoagulante.

Os glicolipídeos presentes na *Chlorella vulgaris* são os polissacarídeos como o sulfato B-(1,3) glucano que é um agente anti-inflamatório, imunomodulador e anticâncer. O B- caroteno é o que mais se destaca no grupo dos carotenóides, estando presente na dieta humana e considerado uma importante fonte de vitamina A, que por sua vez, influencia na oncogênese e previne varios tipos de câncer. (TALERO, et.al, 2015).

Kwark et al, 2012 mostraram, em um estudo que considerou indivíduos coreanos aparentemente saudáveis, que a suplementação de *Chlorella* por 8 semanas de comprimidos de 5 gramas, pode ser benéfico para pessoas normais, pois melhoram a atividade das células natural killer (NK). Tais células defendem o sistema imunológico e apresentam a função de

reconhecer células infectadas por vírus e células com alterações que podem evoluir para câncer, destruindo-as.

4.4 Estratégias nutricionais com e sem uso de *Chlorella*

No sentido de proporvia estratégias nutricionais para indivíduos pós-tratamento de câncer o uso da biomassa de *Chlorella sp*, indica-se a pontuação dos quatro grupos delimitados.

Pontuando as estratégias gerais de alimentação, tem-se as referentes a indivíduos que passaram por tratamento de câncer e teriam apenas orientação nutricional e não fariam (sem) uso de *Chlorella sp*.

O consumo de frutas e vegetais, a ingestão de fibra alimentar, suplementação vitamínicas junto com a ingestão de produtos probióticos são os mais amplamente estudados por estarem associadas negativamente ao risco de câncer (Pascual-Geler et al., 2018). Diante disso, consideram-se importantes as seguintes informações: i) a vitamina D3 sempre fica entre 45 a 65 nd/ml no exame de sangue e, ii) a vitamina B12 apresenta-se acima de 600 pg/ml. Os probióticos podem ser encontrados nos alimentos como aveia, kefir, kombucha, chucrute e, em geral, são alimentos fermentados. Sua função é aumentar a microbiota benéficas no intestino, e assim melhorar a absorção de compostos bioativos, vitaminas e minerais. A recomendação de uso diário de fibra é de 25 a 30 gramas, os quais podem encontrarsem vários alimentos como, arroz, frutas presentes nas cascas como fibra insolúveis e dentro como fibra solúvel, encontramos fibra no feijão, couve-flor, alface, beterraba, cenoura e entre outros.

Estudos tem argumentado que uma estratégia nutricional é fundamental para saúde humana. Estudos experimentais e epidemiológicos, com dados provenientes principalmente de estudos de controle de caso ou de corte, apontaram fortes evidências de que a redução do consumo total de energia, uma dieta que compreende menos de 30% de gordura e o aumento da ingestão de fitoestrogênios, vitaminas D e E e selênio, podem produzir uma diminuição da incidência de câncer (SCHMITZ-DRÄGER, EICHHOLZER, BEICHE; EBERT, 2001; CHAN, GANN, GIOVANUCCI, 2005). Alimentos ricos em fitoestrogênios tais como, cereais, frutas, feijão, vagem, ervilhas entre outros alimentos, reforçam a importância do consumo de alimentos orgânicos que, comparados com os convencionais, tem uma quantidade muito maior desses nutrientes e fatores de proteção ao câncer (DAROLT, 2007). O selênio pode ser encontrado nos alimentos como castanhas em geral, gema e clara do ovo, feijão, arroz entre outros. Ele é um mineral presente no solo e, por isso, a sua quantidade nos alimentos varia de acordo com a riqueza do solo na qual o alimento foi cultivado (PASCHOAL, et.al, 2007).

Alimentos como carne, embutidos e industrializados em geral, devem ser evitados ao máximo, principalmente, devido ao uso de conservantes poder modificar a estrutura orgânica e acelerar processos de recuperação da estrutura dos indivíduos em condição de

“pós câncer”. Alimentos como linhaça dourada, chia, peixes, açafrão da terra (conhecido como cúrcuma longa, curry), azeite de oliva ajuda muito na prevenção evitando recidiva de um novo câncer. (PASCHOL et.al, 2012).

A modulação da microbiota intestinal é de fundamental já que um intestino “saudável” tem maior capacidade de absorção de vitaminas e minerais – que por ser um micronutriente essencial, deve haver um ajuste refinado (Talero et al. (2015). Por exemplo, a presença de vitamina D3 no sangue, numa quantidade entre 45 a 65 ng/ml, é fundamental para o corpo.

Cruz e Prochnow (2014) mostraram que a utilização de panelas e outros utensílios domésticos no preparo de alimentos, pode ser uma via de introdução de metais ou de outras substâncias no organismo humano. Os diferentes tipos de panelas e utensílios domésticos podem introduzir nos alimentos traços de metais como alumínio (Al), cádmio (Cd), chumbo (Pb), cobre (Cu), cromo (Cr), ferro (Fe), níquel (Ni) e zinco (Zn), entre outros, ou materiais de revestimentos como o teflon e tintas e corantes, utilizados em utensílios de cerâmica e esmaltados. Segundo Quintaes (2000), durante o processo de cocção em panelas de alumínio, que leva entre 15 e 30 minutos, chegam a ser liberados até 0,7.mg do metal em cada 100 g de alimento cozido. O mesmo autor verificou que recipientes de alumínio, usados na produção de molho de tomate, podem aumentar em 4.mg a concentração de alumínio em cada porção servida.

O ferro e o cromo são considerados micronutrientes essenciais para o organismo humano. O cromo, em sua forma trivalente, atua como um nutriente essencial, potencializando a atuação da insulina e acelerando o metabolismo, dentre outras funções. Porém, sua forma hexavalente é extremamente tóxica, podendo provocar dermatites, asma e câncer de fígado, de pulmão e leucemia (SILVA e PEDROSO, 2001).

De acordo com Paschoal, et.al (2007), a quantidade recomendada de calorias para manter o peso corporal é de 30 calorias por kg de peso do indivíduo em um dia. Como cada organismo é único e especial, é necessário analisar com atenção cada indivíduo. É importante monitorar, com certa frequência, a qualidade dos alimentos e depois a quantidade de calorias consumidas. De acordo com Paschoal, et.al (2007) a quantidade de água ideal é de 30 a 40 ml por kg (do indivíduo) por dia.

5) grupo 1,

6) grupo 2, pessoas que passaram por tratamento de câncer e não teriam nenhum acompanhamento nutricional e sem uso de *C. vulgaris*;

7) grupo 3, pessoas que passaram por tratamento de câncer e iriam receber orientação nutricional com uso de *C. vulgaris*;

8) grupo 4, pessoas que passaram por tratamento de câncer e não teriam nenhum acompanhamento nutricional e seriam suplementadas apenas com a *C. vulgaris*;

4.4.1 Grupo 1:

Nestre grupo as pessoas que passaram por tratamento de câncer e teriam apenas orientação nutricional sem uso de *C. vulgaris*. Esse grupo receberá somente a orientação nutricional. A proposta é de 12 % de proteína, 30 % de lipídios e 58% de carboidratos para café da manhã, almoço e jantar. Lanche entre as refeições contendo 40% de carboidratos, 29 % de lipídios e 31% de lipídios.

No café da manhã:

- Ovos mexidos com aveia e café sem açúcar (café descafeinado é riquíssimo em xenobioticos agravando a saúde).
- Tapioca com chia na farinha sempre comer com recheio exemplo proteína, fibra para aumentar a saciedade e evitar que o açúcar da farinha da tapioca cai rapidamente na corrente sanguínea.Exemplos de recheio: tomate cereja com azeite e orégano ou banana + canela+ cacau ou carne moída ou ovo ou queijo curado com orégano.
- Mandioca cozida com café lembrando que sempre sem açúcar. O açúcar em geral é um combustível e tanto para o câncer, lembrando que o açúcar cristal e refinado é acrescentado aditivos químicos para dar a cor e ao mesmo tempo é retirado todo nutriente no processo de refinamento. Quanto mais branco o açúcar menos nutriente ele tem. Quando consumir o açúcar de preferência para açúcar demerara orgânico ou açúcar de coco o índice glicêmico do açúcar de coco é menor quando comparados com os outros tipos de açúcares.
- Banana+ aveia+ mel+ cacau em pó + chia
- Crepioca: Ovo+ farinha de tapioca, fica interessante acrescentar óleo de coco (1 colher d café) óleo de coco consumido com moderação ajuda na imunidade, saciedade entre outros benefícios. O óleo de coco contém mais de mil benefícios, só recomendo usar com moderação para pessoas do tipo A sanguíneo.

No almoço:

- Folhas orgânicas + legumes orgânicos+ feijão (deixado de molho por 12 horas na geladeira, motivo diminui flatulência e uma aflatoxinas que é presente na maioria dos grãos) + arroz amanhecido (por incrível que parece arroz de um dia para o outro é melhor para controle glicêmico. O método, dizem os pesquisadores, torna o amido do arroz menos digestível, fazendo com que o corpo absorva menos energia do que faria ao ingerir o arroz comum.) + proteína (frango, peixe, ovo, quinoa, carne vermelha, consumir carne vermelha com moderação) + laranja comer parte branca, (rica em fibra ajudando absorver mais ferro, dando saciedade, e diminuindo a absorção do açúcar, colesterol, triglicérides presente nos alimentos)

No jantar:

- a sugestão é evitar carboidratos simples como arroz, macarrão, batata inglesa,

substituir por carboidratos como abóbora, beterraba, batata doce, inhame, mandioquinha salsa + folhas+ proteína de preferência leve como frango ou peixe. Uma sugestão para saciedade é o psyllium colocar na comida 1 colher de sobremesa, pode misturar com orégano, açafrão, fica uma farofa que eu chamo particularmente de farofa do bem.

Lanche entre as refeições:

- consumo de frutas sempre associada com uma proteína ou fibra ou oleaginosas, tendo como exemplos:
- Fruta+ castanha
- Fruta + granola+ mel+ chia
- Fruta + iogurte +óleo de coco
- Salada de frutas+ Granola+ linhaça dourada (Aqui segue uma dica muito importante sempre separar as frutas cítricas das alcalinas, para melhor absorção de nutrientes)
- Fruta+ aveia+ cacau em pó+ óleo de coco

4.4.2 Grupo 2

Esse grupo não receberá acompanhamento nutricional e nem a suplementação de microalga *Chlorella vulgaris*. Por esse motivo não foi orientado a quantidade de macronutrientes da dieta.

4.4.3 Grupo 3

Esse grupo receberá a orientação nutricional, sendo a mesma proposta para o grupo 1. A proposta é de 12 % de proteína, 30 % de lipídios e 58% de carboidratos para café da manhã, almoço e jantar.

Lanche entre as refeições:

- 40% de carboidratos, 29 % de lipídios e 31% de lipídios e mais a suplementação da microalga *Chlorella vulgaris*, uma recomendação no primeiro mês de tratamento 500 mg 2x dia, lembrando que como a *Chlorella* é rica em fibra é necessário o consumo de muita água para evitar desconforto abdominal e constipação. Depois no segundo mês oriento 1 grama de *Chlorella vulgaris* 2 vezes ao dia. Segundo Merchant e André (2001) a *Chlorella* não tem nenhum efeito tóxico sugerindo a orientação de 3 gramas da alga por dia, para produzir seus efeitos terapêuticos.

Sugere-se iniciar a ingestão de doses menores até o organismo se adaptar e ir aumentando a quantidade gradativamente como orientado acima. Tratamento por 6 meses após o tratamento de câncer e depois para manutenção 500 mg da *Chlorella vulgaris* 1 vez ao dia ao deitar de forma permanente.

4.4.4 Grupo 4

Neste grupo as pessoas que passaram por tratamento de câncer e não teriam nenhum acompanhamento nutricional e seriam suplementadas apenas com a *C. vulgaris*.

Após o tratamento de câncer para esse grupo com a suplementação de *Chlorella vulgaris*, foi proposto o uso de 200 mg 1 vez ao dia ao deitar. O motivo dessa prescrição é que, como não foi abordado a orientação nutricional, essa quantidade de suplementação de *Chlorella vulgaris* não compromete o consumo de água que o paciente consome ao longo da vida, evitando desconforto abdominal e problemas de constipação.

Em suma, a função da *Chlorella vulgaris* no organismo humano é desintoxicar o corpo a exposição a agentes agressivos como xenobioticos presentes nas embalagens em geral, agrotóxicos presentes nos alimentos, perfume, creme, maquiagem, até água que consumimos hoje vem contaminadas de metais pesados e tóxicos para o nosso organismo. Como não foi abordado nesse grupo as orientações nutricionais, a quantidade de macronutrientes da dieta não foi informada.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os alimentos estão altamente contaminados com o uso abusivo de agrotóxicos, podendo ele causar intoxicação aguda e crônica ao nosso organismo, aumentando o desenvolvimento de doenças, uma delas o câncer.

Essa relação pode se dar devido a associação desses recursos com metais como cádmio, chumbo e alumínio, que por não serem processados e/ou eliminados pelo organismo humano pode vir a acarretar danos à saúde como um todo, alterando o sistema endócrino e digestivos.

Pelos estudos e pesquisas relatados nesse artigo, o uso e consumo de *Chlorella vulgaris* pode vir como um auxílio ao organismo na desintoxicação desses metais pesados, auxiliando no tratamento pós câncer em geral, foco do presente estudo. Devido a sua alta ação antioxidante a *Chlorella vulgaris* pode atuar como recurso complementar no tratamento pós câncer, por isso, novos estudos devem ser feitos, de modo a comprovar a eficácia da suplementação de microalga *Chlorella vulgaris* contribuindo na redução dos níveis de metais associados a agrotóxicos e sua possível contribuição na recuperação pós-tratamento do câncer.

Estudar apenas uma base de dados foi incipiente para abranger toda problemática proposta, em especial para investigação de um tipo de estudo de revisão.

Pós tratamento de câncer, o uso de *Chlorella sp.* foi estratégia viável para indivíduos haja visto a riqueza de quantidade e qualidade dos componentes nutracêuticos. Outros componentes, utilizados em estratégias alimentares, seriam de respostas iguais, mas não de complexidade da biomassa destes microrganismos.

REFERÊNCIAS

- ALAVANJA, M. C. R.; ROSS, M. K.; BONNER, M. R. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 63, n. 2, p. 120–142, 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21170>>.
- AENDA-Associação Brasileira dos Defensivos Genéricos. Produtos registrados no Brasil -fevereiro 2019.
- AE-Associação Brasileira de Saúde Coletiva; Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz, INCA- Instituto Nacional de Câncer. Uma verdade cientificamente comprovada: agrotóxicos fazem mal à saúde das pessoas e ao meio ambiente Abrasco; Fiocruz; Inca, 6 set. 2013.
- ARIFIN, KhaizurinTajul et al. Elevação dos marcadores tumorais TGF- β , M 2-PK, OV-6 e AFP em ratos induzidos por carcinoma hepatocelular (HCC) e sua supressão por microalgas *Chlorella vulgaris*. **Câncer BMC**, v. 17, n. 1, pág. 1-9, 2017.
- ANDRADE, D. S.; AMARAL, H. F.; GAVILANES, F. Z.; et al. Microalgae: Cultivation, Biotechnological, Environmental, and Agricultural Applications. In: M. N.R.; G. C. L.C.; Chakraborty S. (Orgs.); **Advances in the Domain of Environmental Biotechnology, Environmental and Microbial Biotechnology**. 1^o ed, p.635–701, 2021. Singapore: Springer. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-8999-7_23>.
- ARONSON, K. J.; WILSON, J. W. L.; HAMEL, M.; et al. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. **Journal of Exposure Science ; Environmental Epidemiology**, v. 20, n. 5, p. 434–445, 2010. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/jes200933>>.
- Baird, C. *Química Ambiental*, 2^a ed., Bookman: Porto Alegre. (2002).
- Barrios CH Câncer de próstata. In: Murad AM, Katz A, organizadores. *Oncologia, bases clínicas do tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; (1996). p. 220-227.
- Barry, K. H. et al. Genetic Variation in Base Excision Repair Pathway Genes, Pesticide Exposure, and Prostate Cancer Risk. *Environmental Health Perspectives*119(12): (2011). 1-10.
- Barry, K. H. et al Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 33 (2): (2012). . (2012).331–337.
- Barry, K. H. et al. Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 23: (2012). 807–818.
- Brasil. Instituto Nacional do Câncer. *Posicionamento do Instituto Nacional do Câncer acerca dos agrotóxicos*, José AlencarGomes da Silva. Brasília, DF: Instituto Nacional do Câncer, 2015. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/notas-tecnicas/posicionamento-do-inca-acerca-dos-agrotoxicos>, acesso em setembro de 2020.
- Brunner, L. S., Suddarth, D. S., ; Doris, S. Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica.10^a ed.; vol. 3 Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2006.

BARKIA, I.; SAARI, N.; MANNING, S. R. Microalgae for High-Value Products Towards Human Health and Nutrition. **Marine Drugs**, v. 17, n. 5, p. 304, 2019b. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-3397/17/5/304>>.

BARRY, K. H.; KOUTROS, S.; ANDREOTTI, G.; et al. Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 2, p. 331–337, 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/carcin/article-lookup/doi/10.1093/carcin/bgr258>>.

BARRY, K. H.; KOUTROS, S.; LUBIN, J. H.; et al. Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. **Cancer Causes ; Control**, v. 23, n. 6, p. 807–818, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10552-012-9949-2>>.

Becker, E.W. Micro-algae as a source of protein. *Biotechnol. Adv.* 2007, 25, 207–210.

Bertoldi, et., al- Teor de clorofila e perfil de sais minerais de *Chlorella vulgaris* cultivado em solução hidropônica residual, ciência rura, Santa Maria, v38.n1 p54-58 jan-fev- 2008.

CARDOSO, Paulo Roberto. A presença de agrotóxicos, fármacos e metais pesados nos efluentes tratados. 2019.

Carlson, S., *Original Submission: GRAS exemption claim for Chlorella vulgaris as an ingredient in foods*, Food and Drug Administration. (2011).

Castro, S. V. *Efeitos de metais pesados presentes na água sobre a estrutura das comunidades bentônicas do Alto Rio das Velhas-MG*. Programa de Pós-Graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos da UFMG. Belo Horizonte. (2006).

Cha, K. H., Kang, S. W., Kim, C. Y., Um, B. H., Na, Y. R., ; Pan, C. H. (2010). Effect of pressurized liquids on extraction of antioxidants from *Chlorella vulgaris*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(8), (2019). 4756–4761.

CEZARE-GOMES, E. A.; MEJIA-DA-SILVA, L. DEL C.; PÉREZ-MORA, L. S.; et al. Potential of Microalgae Carotenoids for Industrial Application. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 188, n. 3, p. 602–634, 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12010-018-02945-4>>.

CHAN, J. M.; GANN, P. H.; GIOVANNUCCI, E. L. Role of Diet in Prostate Cancer Development and Progression. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 32, p. 8152–8160, 2005. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.03.1492>>.

CHRISTENSEN, C. H.; PLATZ, E. A.; ANDREOTTI, G.; et al. Coumaphos Exposure and Incident Cancer among Male Participants in the Agricultural Health Study (AHS). **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 1, p. 92–96, 2010. Disponível em: <<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.0800446>>.

Darolt, M. R. *Alimentos orgânicos: um guia para o consumidor consciente*. IAPAR. (2007).

Derner, R. B. *Efeito de fontes de carbono crescimento e na composição química das microalgas, com ênfase no teor dos ácidos graxos poliinsaturados*. Universidade Federal de Santa Catarina. Tese de doutorado. (2006).

Donaldson, M. S. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition journal*, 3(1), (2004). 19.

DIEYE, M.; BANYDEEN, R.; MACNI, J.; et al. Geographic variations and temporal trends in prostate cancer in Martinique over a 25-year period. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 1, p. 262, 2014. Disponível em: <<http://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-262>>.

Ebrahimi-Mameghani, M., Sadeghi, Z., Farhangi, M. A., Vaghef-Mehrabany, E., ;Aliasharafi, S. Glucose homeostasis, insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae *Chlorella vulgaris*: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 25(10). (2017).

EBRAHIMI-MAMEGHANI, M.; SADEGHI, Z.; ABBASALIZAD FARHANGI, M.; VAGHEF-MEHRABANY, E.; ALIASHRAFI, S. Glucose homeostasis, insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae *Chlorella vulgaris* : A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 4, p. 1001–1006, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416301704>>.

Eichholzer, M., Bernasconi, F., Jordan, P., ;Stähelin, H. B. Bodymass index and the risk of male cancer mortality of various sites: 17-year follow-up of the Basel cohortstudy. *Swiss medical weekly*, 135(1-2), (2005). 27-33.

Fradique, M., Batista, A. P., Nunes, M. C., Gouveia, L., Bandarra, N. M., ; Raymundo, A. Incorporation of *Chlorella vulgaris* and *Spirulina maxima* biomass in pasta products. Part 1: Preparation and evaluation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(10), (2010). 1656-1664.

Gasnier, C., Dumont, C., Benachour, N., Clair, E., Chagnon, M. C., ;Séralini, G. E. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*, 262(3), (2009). 184-191.

Gil, A. C. *Como elaborar projetos de pesquisa* (Vol. 4, p. 175). São Paulo: Atlas. (2007).

Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E. A., Stampfer, M. J., ; Willett, W. C. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International journal of cancer*, 121(7), (2007). 1571-1578.

GILLE, A.; TRAUTMANN, A.; POSTEN, C.; BRIVIBA, K. Bioaccessibility of carotenoids from *Chlorella vulgaris* and *Chlamydomonas reinhardtii*. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 67, n. 5, p. 507–513, 2016. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2016.1181158>>.

Hess, S.C. *Parecer Técnico n. 02/2015*. Análise técnica abordando a presença de contaminantes na água de abastecimento público do município de Santo André, São Paulo, [S. l.], Curitiba/SC. Disponível em: Acesso em: outubro de 2019.

HACKSHAW-MCGEAGH, L. E.; PERRY, R. E.; LEACH, V. A.; et al. A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the prevention of prostate cancer progression and mortality. **Cancer Causes ; Control**, v. 26, n. 11, p. 1521–1550, 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10552-015-0659-4>>.

HU, K.; TIAN, Y.; DU, Y.; et al. Atrazine promotes RM1 prostate cancer cell proliferation by activating STAT3 signaling. **International Journal of Oncology**, v. 48, n. 5, p. 2166–2174, 2016. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2016.3433>>.

INCA. AMBIENTE, TRABALHO E CÂNCER: Aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios. 1º ed. Rio de Janeiro, 2021.

KOUTROS, S.; BERNDT, S. I.; HUGHES BARRY, K.; et al. Genetic Susceptibility Loci, Pesticide Exposure and Prostate Cancer Risk. (M. Scheurer, Org.) **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e58195, 2013. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0058195>>.

Kamangar, F., Dores, G. M., ; Anderson, W. F. (2006). Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology*, 24(14), (2015)2137-2150.

Kebang, H. et al. Atrazine promotes RM1 prostate cancer cell proliferation by activating STAT3 signaling. *International Journal of Oncology* 48: 2166-2174, 2016.

Koifman, S., Koifman, R. J., ; Meyer, A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(2), (2002).435-445.

Koutros, S. et al. GeneticSusceptibility Loci, PesticideExposureandProstateCancer Risk. *PLOS ONE*, 8 (4), (2013). 1:10.

KWAK, J. H.; BAEK, S. H.; WOO, Y.; et al. Beneficial immunostimulatory effect of short-term Chlorella supplementation: enhancement of Natural Killer cell activity and early inflammatory response (Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial). **Nutrition Journal**, v. 11, n. 1, p. 53, 2012. Disponível em: <<http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-11-53>>.

Lemarchand, C. et al. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scand J Work Environ Health*. 42(2): (2016). 144–152. doi:10.5271/sjweh.3552.

Leonardo, M. Antropologia da alimentação. *Revista Antropos*, 3(2), (2009). 1-6.

López, C. E., Castro, J. M., Gonzalez, V., Gonzalez, E., Perez, J., Seco, H. M., ; Fernandez, J. M. Determination of metal ions in alga Isolation samples by capillary electro phoresis. *Journal of chromatographic science*, 36(7), (1998). 352-356.

LEMARCHAND, C.; TUAL, S.; BOULANGER, M.; et al. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. **Scandinavian Journal of Work, Environment ; Health**, v. 42, n. 2, p. 144–152, 2016. Disponível em: <http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=3552>.

LEWIS-MIKHAEL, A.-M.; OLMEDO-REQUENA, R.; MARTÍNEZ-RUIZ, V.; BUENO-CAVANILLAS, A.; JIMÉNEZ-MOLEÓN, J. J. Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence. **Cancer Causes ; Control**, v. 26, n. 10, p. 1375–1392, 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10552-015-0643-z>>.

MAHAJAN, R.; BONNER, M. R.; HOPPIN, J. A.; ALAVANJA, M. C. R. Phorate Exposure and Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 8, p. 1205–1209, 2006. Disponível em: <<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.8911>>.

MEDJAKOVIC, S.; ZOECHLING, A.; GERSTER, P.; et al. Effect of nonpersistent pesticides on estrogen receptor, androgen receptor, and aryl hydrocarbon receptor. **Environmental Toxicology**, v. 29, n. 10, p. 1201–1216, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/tox.21852>>.

DE MOURA, M. B.; DOS SANTOS, L. S.; VAN HOUTEN, B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 405, n. April, p. NA-NA, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/em.20575>>.

Macle-Fabry, G. V., ; Willems, J. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*, 77: (2004). 559–570.

Macle-Fabry, G. V., Libotte, V., Willems, J., ;Lison, D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers, *Cancer Causes Control*, 17: (2006). 353–373.

Mahajan, R. et al. Phorate Exposure and Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*114(8). (2006).

Medjakovic, S. et al. Effect of Nonpersistent Pesticides on Estrogen Receptor, Androgen Receptor, and Aryl Hydrocarbon Receptor. *Environmental Toxicology*2(4): (2013). 1201-1215.

Merchant, R. E., ;Andre, C. A. A review of recent clinical trials of the nutritional supplement *Chlorella pyrenoidosa* in the treatment of fibromyalgia, hypertension, and ulcerativecolitis. *Alternative therapies in healthand medicine*, 7(3), (2001). 79-92.

VAN MAELE-FABRY, G.; LIBOTTE, V.; WILLEMS, J.; LISON, D. Review and Meta-analysis of Risk Estimates for Prostate Cancer in Pesticide Manufacturing Workers. **Cancer Causes ; Control**, v. 17, n. 4, p. 353–373, 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10552-005-0443-y>>.

Panahi, Y., Darvishi, B., Jowzi, N., Beiraghdar, F., ;Sahebkar, A. *Chlorella vulgaris*: a multi functional dietary supplement with diverse medicinal properties. *Currentpharmaceutical design*, 22(2), (2016). 164-173.

Paschoal, V., Naves, A., Fonseca, A. B. B. L. D., ; Carvalho, G. D. Nutrição clínica funcional: dos princípios à prática clínica. In *Nutrição clínica funcional: dos princípios à prática clínica*, (2007). p. 319-319.

Pascual-Geller, M. et al. The influence of nutritional factors on prostate cancer incidence and aggressiveness. *THE AGING MALE*, 21(1): (2018). 31–39.

Perez-Garcia, O., Escalante, F. M., De-Bashan, L. E., ; Bashan, Y. Hetero trophic cultures of microalgae: metabolism and potential products. *Waterresearch*, 45(1), (2011). 11-36.

Pardo, L. A. et al. Pesticide exposure and risk of aggressive prostate cancer among private pesticide applicators. *Environmental Health* 19(30).(2020).

Rodrigues, A. P. O. Avaliação dos efeitos do extrato de *Chlorella vulgaris* sobre a resposta imunológica do tipo celular em camundongos expostos ao chumbo e infectados com *Listeriamonocytogenes*. (2005).

Rudge, C. V., Sandanger, T., Röllin, H. B., Calderon, I. M., Volpato, G., Silva, J. L., ; Odland, J. Ø. Levels of selected persistent organic pollutants in blood from delivering women in seven selected areas of São Paulo State, Brazil. *Environment international*, 40, (2012). 162-169.

Rusiecki, J. A. et al. High Pesticide Exposure Events and DNA Methylation among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 58: (2017). 19-29.

Safi, C., Zebib, B., Merah, O., Pontalier, P. Y., ; Vaca-Garcia, C. Morphology, composition, production, processing and applications of *Chlorella vulgaris*: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 35, (2014). 265-278.

Schmitz-Dräger, B. J., Eichholzer, M., Beiche, B., ; Ebert, T. (2001). Nutrition and Prostate Cancer. *Urol Int*, 67:1–11. (2001).

Sharma, M. et al. Factors Associated With the Prevalence of Prostate Cancer in Rural Saskatchewan: The Saskatchewan Rural Health Study. *The Journal of Rural Health* 32(2016). 125–135.

SILVA, J.; ALVES, C.; PINTEUS, S.; et al. **Chlorella. Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements**. p.187–193, 2019. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00026-6>>.

SILVA, J. F. S. DA; SILVA, A. M. C. DA; LIMA-LUZ, L.; AYDOS, R. D.; MATTOS, I. E. Correlação entre produção agrícola, variáveis clínicas-demográficas e câncer de próstata: um estudo ecológico. **Ciência ; Saúde Coletiva**, v. 20, n. 9, p. 2805–2812, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext;pid=S1413-81232015000902805;lng=pt;tlng=pt>.

SILVA, S. C.; FERREIRA, I. C. F. R.; DIAS, M. M.; BARREIRO, M. F. Microalgae-

Silva, E. F.; Paniz, V. M. V.; Laste, G.; Torres, I. L. S. Prevalência de morbidades e sintomas em idosos: um estudo comparativo entre zonas rural e urbana. **Ciência ; Saúde Coletiva**. 18(4): 1029-1040, 2013.

Sociedade Brasileira de Urologia (2012). Câncer de próstata. São Paulo (SP): SBU Disponível em: <http://sbu-sp.org.br/publico/cancer-de-prostata-3/>, acesso em setembro de 2019.

Swaminathan, V., ; Audisio, R. A. Cancer in older patients: an analysis of elderly oncology. *Ecancer medical science*, 6. (2012).

VAN MAELE-FABRY, G.; WILLEMS, J. L. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 77, n. 8, p. 559–570, 2004. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00420-004-0548-8>>.

SAWADA, N.; IWASAKI, M.; INOUE, M.; et al. Plasma Organochlorines and Subsequent Risk of Prostate Cancer in Japanese Men: A Nested Case–Control Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 5, p. 659–665, 2010. Disponível em: <<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.0901214>>.

SHARMA, M.; LAWSON, J. A.; KANTHAN, R.; et al. Factors Associated With the Prevalence of Prostate Cancer in Rural Saskatchewan: The Saskatchewan Rural Health Study. **The Journal of Rural Health**, v. 32, n. 2, p. 125–135, 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jrh.12137>>.

Derived Pigments: A 10-Year Bibliometric Review and Industry and Market Trend Analysis. **Molecules**, v. 25, n. 15, p. 3406, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/25/15/3406>>.

TAJUL ARIFIN, K.; SULAIMAN, S.; MD SAAD, S.; et al. Elevation of tumour markers TGF- β , M2-PK, OV-6 and AFP in hepatocellular carcinoma (HCC)-induced rats and their suppression by microalgae *Chlorella vulgaris*. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 879, 2017. Disponível em: <<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3883-3>>.

TALERO, E.; GARCÍA-MAURIÑO, S.; ÁVILA-ROMÁN, J.; et al. Bioactive Compounds Isolated from Microalgae in Chronic Inflammation and Cancer. **Marine Drugs**, v. 13, n. 10, p. 6152–6209, 2015. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1660-3397/13/10/6152>>.

TESSIER, D. M.; MATSUMURA, F. Increased ErbB-2 Tyrosine Kinase Activity, MAPK Phosphorylation, and Cell Proliferation in the Prostate Cancer Cell Line LNCaP following Treatment by Select Pesticides. **Toxicological Sciences**, v. 60, n. 1, p. 38–43, 2001. Disponível em: <<https://academic.oup.com/toxsci/article-lookup/doi/10.1093/toxsci/60.1.38>>.

XU, X.; DAILEY, A. B.; TALBOTT, E. O.; et al. Associations of Serum Concentrations of Organochlorine Pesticides with Breast Cancer and Prostate Cancer in U.S. Adults. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 1, p. 60–66, 2010. Disponível em: <<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.0900919>>.

Yuan, C. G., Shi, J. B., He, B., Liu, J. F., Liang, L. N., ; Jiang, G. B. Speciation of heavy metals in marine sediments from the East China Seaby ICP-MS with sequential extraction. *EnvironmentInternational*, 30(6), (2004). 769-783.

ZAINUL AZLAN, N.; MOHD YUSOF, Y. A.; ALIAS, E.; MAKPOL, S. *Chlorella vulgaris* Improves the Regenerative Capacity of Young and Senescent Myoblasts and Promotes Muscle Regeneration. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–16, 2019. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/3520789/>>.