

ASSOCIAÇÃO ENTRE CÂNCER DE BEXIGA E PADRÕES ALIMENTARES SAUDÁVEIS

Association between bladder cancer and healthy dietary patterns

Djalma Ribeiro COSTA¹  Luís Alberto de Sousa RODRIGUES²  Francisco Leonardo TORRES-LEAL^{1*} 

¹ Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

² Centro Universitário UniFacid IDOMED, Teresina, Piauí, Brasil

autor correspondente: torresleal@ufpi.edu.br

RESUMO

O câncer de bexiga representa um desafio em saúde global e apresenta a segunda maior mortalidade entre os cânceres urológicos, possui determinantes ambientais e de estilo de vida associados à sua ocorrência. Diante disso, este estudo visa investigar a associação entre padrões alimentares saudáveis e câncer de bexiga. Utilizou-se uma revisão integrativa através de pesquisa nas bases de dados Pubmed, Medline, Embase e Scopus. Vinte e três estudos observacionais evidenciaram que há resultados mistos sobre a relação entre a dieta mediterrânea e o risco de câncer de bexiga. Alguns encontraram associação inversa com frutas, vegetais, carotenoides e vitaminas, enquanto outros não observaram associação significativa. Estudos caso-controle associaram o consumo de frutas cítricas a um risco reduzido, além de carotenoides e vitaminas C e E, potencialmente diminuindo a probabilidade de desenvolver a doença. Esses achados são significativos e apontam para a necessidade de mais estudos sobre dietas mediterrânea e rica em antioxidantes no contexto analisado. O estudo sugere que a associação entre padrões dietéticos saudáveis e câncer de bexiga é complexa e ainda carece de evidências robustas e recomenda mais estudos sobre a relação entre padrões dietéticos saudáveis e câncer de bexiga, explorando outros aspectos da história natural dessa doença e a integração de diferentes áreas como metabolômica, genética, epidemiologia e nutrição.

Palavras-chave: neoplasias da bexiga urinária; nutrição; dieta mediterrânea; antioxidantes; literatura de revisão.

ABSTRACT

Bladder cancer represents a global health challenge and has the second highest mortality among urological cancers, has environmental and lifestyle determinants associated with its occurrence. Therefore, this study aims to investigate the association between healthy eating patterns and bladder cancer. An integrative review was used through the Pubmed, Medline, Embase, and Scopus databases. Twenty-three observational studies have shown mixed results on the relationship between the Mediterranean diet and bladder cancer risk. Some found an inverse association with fruits, vegetables, carotenoids, and vitamins, while others did not observe a significant association. Case-control studies have associated the consumption of citrus fruits with a reduced risk, in addition to carotenoids and vitamins C and E, potentially decreasing the likelihood of developing the disease. These findings are significant and point to the need for further studies on Mediterranean and antioxidant-rich diets in that context. The study suggests that the association between healthy dietary patterns and bladder cancer is complex and still lacks robust evidence and recommends further studies on the relationship between healthy dietary patterns and bladder cancer, exploring other aspects of the natural history of that disease and the integration of different areas such as metabolomics, genetics, epidemiology, and nutrition.

Keywords: urinary bladder neoplasms; nutrition; mediterranean diet; antioxidants; review literature.

Citar este artigo como:

COSTA, D. R.; RODRIGUES, L. A. S.; TORRES-LEAL, F. L. Associação entre câncer de bexiga e padrões alimentares saudáveis. *Nutrivisa Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde*, Fortaleza, v. 11, n. 1, 2024. DOI: 10.52521/nutrivisa.v11i1.14342. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/nutrivisa/article/view/14342>.

INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga (CB) tem a segunda maior taxa de mortalidade entre os cânceres urológicos. No mundo, é a décima neoplasia maligna mais comum e a nona mais letal. O carcinoma urotelial é responsável por cerca de 90% de todos os casos de CB. Seu principal fator de risco é o tabagismo, que contribui com até 50% dos novos casos em homens e 20% em mulheres, pois é uma rica fonte de espécies reativas de oxigênio (ROS) que podem induzir desequilíbrio oxidativo e uma variedade de danos ao DNA. Outros fatores de risco estão relacionados ao diabetes mellitus, obesidade, nuliparidade, exposição ocupacional, estilo de vida como sedentarismo e dieta (Lin *et al.*, 2019; Mo *et al.*, 2021).

O estresse oxidativo é definido como um estado de desequilíbrio entre a produção de ROS e a capacidade antioxidante que causa dano oxidativo às biomoléculas, levando à lesão celular e, finalmente, à morte. Essa condição medeia o desenvolvimento e a progressão de várias doenças cancerígenas, incluindo o CB, por meio do aumento de marcadores de peroxidação lipídica e oxidação de proteínas e ácidos nucleicos e diminuição da atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona (GSH) e paraoxonase (Demir, 2022; Galiniak *et al.*, 2023; Islam; Bacchetti; Ferretti, 2019).

Estudos epidemiológicos têm sugerido um efeito protetor de vegetais e frutas no câncer do trato urinário. A dieta mediterrânea é rica em frutas, vegetais, grãos integrais e gorduras saudáveis e é proposta como um padrão alimentar que seria capaz de reduzir o risco de CB. No entanto, a associação entre adesão à dieta mediterrânea e redução do risco de CB é controversa (Schulpen; Van den Brandt, 2019).

A dieta cetogênica é rica em gordura e pobre em carboidratos. Ela é proposta como uma potencial terapia de suporte para pacientes com câncer apesar de não ser considerada uma dieta saudável. Embora sua influência a longo prazo nas taxas de sobrevivência apresente poucas evidências, sabe-se que uma continuação mais prolongada da dieta cetogênica é capaz de melhorar o prognóstico de pacientes com câncer avançado (Egashira *et al.*, 2023).

As dietas ricas em antioxidantes são focadas em alimentos que combatem o estresse oxidativo, como vitaminas e micronutrientes. Essas dietas têm sido amplamente estudadas quanto ao risco de CB devido aos possíveis efeitos protetores da vitamina E, carotenoides, vitamina D, tiamina e niacina (Brinkman *et al.*, 2010). Em pacientes com tumores de bexiga,

os oxidantes, malondialdeído (MDA), óxido nítrico (NO) e prolidase, ocorrem em maior intensidade do que os antioxidantes, SOD, GSH e glutathiona peroxidase (GPX), em comparação com pessoas saudáveis, e, por esse motivo, supõe-se que os antioxidantes possam proporcionar benefícios na prevenção e tratamento do CB (Wigner *et al.*, 2021).

A adoção de dietas de alta qualidade pode modificar a história natural do CB, mas isso é controverso (Kang *et al.*, 2024). Isso posto, faz-se necessária a revisão periódica das publicações sobre o tema, para reorientar os esforços preventivos e terapêuticos e promover um estilo de vida mais saudável capaz de redirecionar o prognóstico. Assim, o objetivo desta pesquisa é estabelecer uma associação entre padrão alimentar saudável e CB por meio de estudos observacionais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sobre a associação de dietas mediterrâneas e ricas em antioxidantes com CB através de uma busca sistemática de artigos, seguida de filtragem, triagem, seleção e extração de informações que resultaram em tabulação, comparação e análise qualitativa dos artigos originais.

Estudos observacionais com desenhos do tipo coorte e caso-controle foram incluídos. Excluíram-se estudos envolvendo embriões, crianças, adolescentes, não humanos e de biologia celular *in vitro* ou sem relevância sobre o tipo de dieta, que não abordassem aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento ou prognóstico, que não fornecessem dados suficientes, claros e evidentes para análises qualitativas, ou que não tivessem desenho observacional.

As bases de dados consultadas foram PubMed, Medline, Scopus e Embase para encontrar estudos relevantes. As equações booleanas foram realizadas com termos Medical Subject Headings (MeSH) da Biblioteca Virtual em Saúde e incluíram 'câncer de bexiga', 'neoplasias de bexiga não invasivas musculares', 'neoplasias de bexiga urinária', 'dieta mediterrânea' e 'antioxidantes'.

Os resultados da busca sistemática de artigos foram exportados em pubmed, .ris, .csv ou .txt para o aplicativo Rayyan (<https://new.rayyan.ai/>), por meio do qual os artigos duplicados foram excluídos e classificados de acordo com a relevância. Os artigos selecionados foram triados por meio da leitura de títulos e resumos, filtrando os artigos que associavam padrão alimentar com CB para a leitura crítica dos

textos completos. Na etapa de leitura completa dos artigos, outros estudos foram identificados e incluídos como outras fontes.

Foi criado um formulário para coletar dados importantes como título e características do estudo, tipo de dieta, principais resultados e conclusões relacionadas ao padrão alimentar e história natural do CB. A análise qualitativa consistiu em identificar alimentos com benefício (redução do risco, da incidência ou mortalidade por câncer de bexiga) e sem benefício. A Escala de Newcastle-Ottawa foi utilizada para garantir a qualidade dos estudos avaliados. Esta pesquisa foi pré-registrada no Open Science Framework (OSF). O projeto associado está disponível através do DOI: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/SDGY2>.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

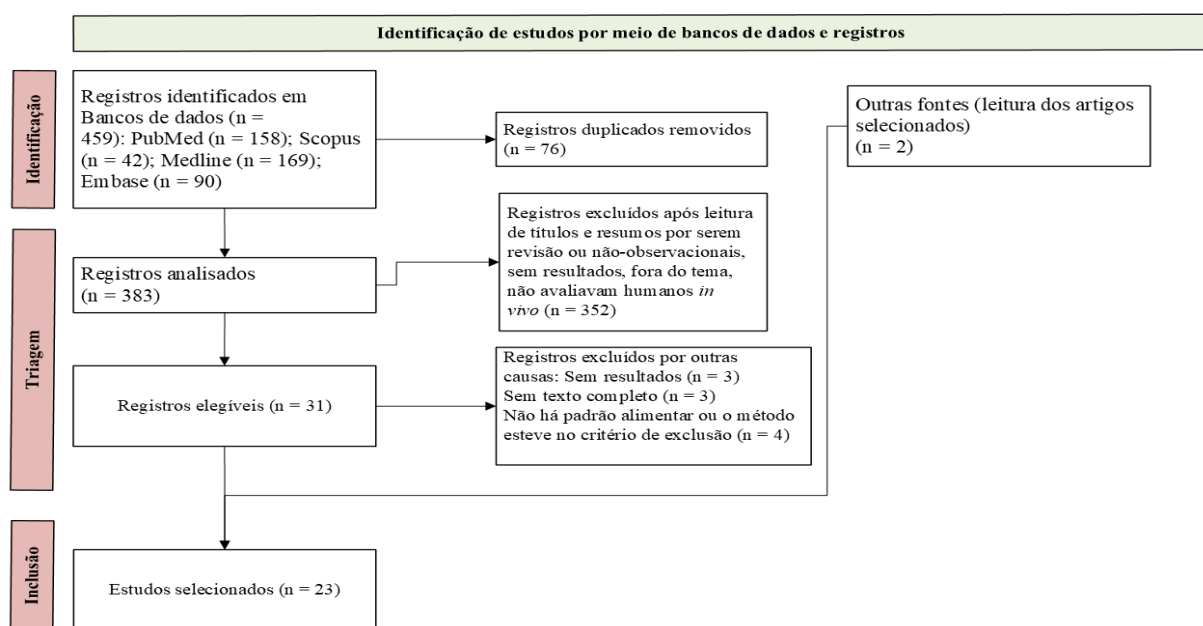
Vinte e três artigos originais foram selecionados. Dois artigos foram detectados após a leitura dos textos completos. Durante a leitura dos títulos, resumos e textos, foram aplicados filtros com base nos critérios de inclusão e exclusão (Figura 1). A escala de Newcastle-Ottawa foi aplicada a todos os artigos selecionados. Os estudos de coorte e caso-controle foram classificados como de qualidade moderada a alta. Isso significa que eles usaram critérios rígidos para seleção, comparabilidade ou resultado.

Com base nos artigos selecionados (Quadro 1), enquanto a dieta ocidental esteve associada ao maior risco de CB devido ao consumo de álcool, café, doces, aves, ovos e gordura saturada (Hajjar *et al.*, 2023; Momas *et al.*, 1994; Riboli *et al.*, 1991), a mudança de estilo de vida apresentou achados controversos sobre a incidência desse câncer. Um importante exemplo disso é a dieta com suplementação de vitamina C, retinol, vitamina E e multivitamínicos que apresentaram resultados contraditórios oscilando entre a ausência de benefícios à redução do risco de CB (Bruemmer *et al.*, 1996; Jacobs *et al.*, 2002; Shibata *et al.*, 1992).

Vegetais crucíferos e a dieta mediterrânea estão associados à redução do risco de CB, possivelmente devido ao sulforafano (Buckland *et al.*, 2014; Michaud *et al.*, 1999; XIE *et al.*, 2021). Por outro lado, há evidências de que não haja associação entre esse câncer e vários nutrientes ou alimentos, incluindo β -caroteno, ingestão de tomate, licopeno ou frutas (Kellen *et al.*, 2006; Michaud *et al.*, 2002; Xu *et al.*, 2021; Zeegers; Goldbohm; Van den Brandt, 2001), revelando constantes contradições que ora colocam que uma dieta rica em frutas e hortaliças esteja associada a um risco reduzido de CB (Kang *et al.*, 2024; Park *et al.*, 2013), ora afirmam a ausência desse benefício (Holick *et al.*, 2005; Narii *et al.*, 2022).

Uma possível explicação para os benefícios nutricionais na prevenção da oncogênese ou progressão da doença está relacionada à redução do dano ao DNA promovido pelos carotenoides ou à melhora da

Figura 1 - Busca sistemática de artigos sobre padrões alimentares saudáveis e câncer de bexiga.



Fonte: os autores (2024).

Quadro 1 - Resumo dos estudos selecionados de acordo com autores, ano, país, desenho do estudo, população e padrões dietéticos.

Primeiro autor (ano)	País	População	Casos	Consumo de vegetais, frutas ou legumes	Dieta rica em antioxidantes ^c	Dieta mediterrânea
Shibata (1992) ^a	EUA ¹	11.580	164	Sem benefício	Com benefício	-
Michaud (1999) ^a	EUA	47.909	252	Com benefício	Sem benefício	-
Zeegers (2001) ^a	Países Baixos	3.123	559	-	Sem benefício	-
Michaud (2002) ^a	Finlândia	27.111	344	Sem benefício	Sem benefício	-
Jacobs (2002) ^a	EUA	991.522	1.289 óbitos	-	Com benefício	-
Holick (2005) ^a	EUA	88.796	237	Sem benefício	Sem benefício	-
Park (2013) ^a	EUA	185.885	581	Com benefício	Com benefício	-
Buckland (2014) ^a	Europa ²	477.312 pessoas	1.425	-	-	Com benefício
Shulpen (2019) ^a	Países Baixos	120.852	1.884	-	-	Sem benefício
Xu (2021) ^a	EUA	101.683	774	-	Sem benefício	-
Narii (2022) ^a	Japão	80.952	401	Sem benefício	Sem benefício	-
Kang (2024) ^a	EUA	186.979	1.152	-	-	Com benefício (mulheres) Sem benefício (homens)
Riboli (1991) ^b	Espanha	1.224	432	-	Sem benefício	-
Momas (1994) ^b	França	1.013	219	Com benefício	Com benefício	-
Bruemmer (1996) ^b	EUA	810	262	Com benefício	Com benefício	-
Peluso (2000) ^b	Itália	266	162	Com benefício	-	-
Schabath (2004) ^b	EUA	890	423	-	Com benefício	-
Kellen (2006) ^b	Bélgica	585	200	Com benefício	-	-
Brinkman (2010) ^b	EUA	561	322	-	Com benefício	-
Brinkman (2011) ^b	Bélgica	586	200	-	-	Com benefício
Bravi (2018) ^b	Itália	1.355	690	-	-	Com benefício
Edefonti (2020) ^b	Itália	1.355	690	-	Com benefício	-
Hajjar (2023) ^b	Irã	303	100	-	-	Com benefício

Notas: ^aDesenho de estudo tipo coorte; ^bDesenho de estudo tipo caso-controle; ^cvitaminas A, B1 e B3, C, D E, carotenoides, licopeno, critoxantinas ou zeaxantina; ¹EUA = Estados Unidos da América; ²Grécia, Espanha, Itália, França, Reino Unido, Noruega, Alemanha, Países Baixos e Suécia. Fonte: autores (2024).

homeostase redox promovida pela dieta mediterrânea rica em azeite, flavonoides e outros fenólicos e ingestão de vitamina E (Bravi *et al.*, 2018; Brinkman *et al.*, 2010; Brinkman *et al.*, 2011; Edefonti *et al.*, 2020; Hajjar *et al.*, 2023; Kellen *et al.*, 2006; Peluso *et al.*, 2000; Schabath *et al.*, 2004).

As diferentes metodologias empregadas, a variação na qualidade dos dados, o número de participantes com CB, especialmente no sexo feminino, e a falta de definição histológica do tumor podem explicar essa disparidade nos resultados dos estudos de coorte. Nos estudos de caso-controle, não houve associação significativa entre polimorfismos genéticos e carcinogênese vesical no cenário de intervenção nutricional (Kellen *et al.*, 2006).

Na relação entre dieta e CB, os estudos selecionados limitaram-se à incidência de CB ou sua forma mais agressiva manifestada como CB invasivo. Não houve informações relacionadas à associação entre dieta saudável e qualidade de vida, recidiva, progressão, metástases, resposta à quimioterapia, radioterapia, onco-BCG ou desfechos cirúrgicos. Apenas um estudo avaliou a mortalidade por CB em relação ao tipo de dieta (Quadro 1). Nele, apenas a vitamina E consumida por pelo menos 10 anos reduziu a mortalidade por esse câncer (Jacobs *et al.*, 2002).

As limitações informadas nos estudos de coorte foram padrão alimentar irregular, número insuficiente de casos de CB nas análises (Shibata *et al.*, 1992), não generalização dos resultados para não fumantes (Michaud *et al.*, 2002), subestimação do benefício das vitaminas devido a dificuldades em medir o uso contínuo e a dosagem (Jacobs *et al.*, 2002), viés de medição (Holick *et al.*, 2005), erros na ingestão alimentar, fatores de confusão e pequeno tamanho da amostra (Park *et al.*, 2013).

Além disso, houve limitações relacionadas à interpretação dos resultados do questionário, poucas mulheres, dificuldade em avaliar estilo de vida e alimentação (Buckland *et al.*, 2014) bem como problemas de amostragem, não separação histológica dos casos, proporção de fumantes em diferentes grupos e risco ocupacional não avaliado (Narii *et al.*, 2022).

Nos estudos caso-controle, as limitações informadas foram o viés de memória e seleção (Riboli *et al.*, 1991), o viés de seleção devido a 17% de perda de seguimento por óbitos que enviesaram a amostra para casos menos agressivos da doença, controles com maior letramento em saúde, bem como a maior ocorrência de CB em pessoas com mais de 65 anos de idade (Bruemmer *et al.*, 1996).

As medidas de exposição alimentar utilizadas, a

possibilidade de doença pré-clínica e outros fatores não mencionados, como alcoolismo, gordura dietética e café (Brinkman *et al.*, 2010) foram limitantes nos estudos caso-controle assim como problemas de amostragem, o viés de seleção, o recrutamento por e-mail e fatores de confusão (Brinkman *et al.*, 2011), a falta de informação sobre atividade física (Bravi *et al.*, 2018), os vieses de informação (Edefonti *et al.*, 2020) bem como amostras pequenas, falta de avaliação da exposição ocupacional, e proporção de fumantes nos casos maior que nos controles (Hajjar *et al.*, 2023).

O câncer resulta do desequilíbrio entre o estresse oxidativo e as defesas antioxidantes das células. Nesse sentido, a tumorigênese é causada pela desregulação da homeostase redox por ROS que estimulam a formação de tumores por meio de uma rede de sinalização anormal. A proliferação acompanhada de crescimento descontrolado pode levar ao desenvolvimento de células cancerígenas em massa (Mazdak; Gholampour; Tolou Ghamri, 2020).

Embora o CB seja um problema de saúde global e haja poucas evidências entre estresse oxidativo e CB, tem sido cada vez mais descoberto que existe uma correlação positiva entre ele e o nível de estresse oxidativo (Wigner *et al.*, 2021).

Acumularam-se evidências indicando que uma dieta rica em antioxidantes reduz os riscos de doenças humanas graves. Os principais agentes de defesa antioxidante são classificados como não enzimáticos (vitamina E, β -caroteno, vitamina C, flavonoides, selênio, GSH, clorofilina, L-cisteína e curcumina) e enzimáticos (SOD, CAT, NADPH-quinona-oxidoreductase, GPX e enzimas de reparo). Todos esses agentes podem modular o metabolismo das células cancerígenas e, em última análise, impactar o crescimento tumoral via homeostase redox regulando a produção de ROS e são alvos do padrão alimentar baseado nas dietas mediterrâneas e ricas em antioxidantes (Guija-Guerra; Guija-Poma, 2023).

O padrão alimentar tradicional mediterrânico baseia-se principalmente na ingestão de vegetais, legumes, frutas, frutos secos, cereais integrais, peixe e ácidos graxos monoinsaturados do azeite. Os alimentos de origem animal são consumidos em quantidades limitadas. O álcool é consumido com moderação e geralmente na forma de vinho durante as refeições (Schulpen; Van den Brandt, 2019).

Estudos prospectivos sugerem que a adesão a essa dieta pode estar associada a um risco reduzido de carcinoma urotelial da bexiga devido a flavonoides e outros fenólicos encontrados em cebola, alface, vinho tinto e outros componentes dessa dieta. Eles

são excretados na urina, onde desempenham seu potencial para inibir a mutagenicidade de várias aminas aromáticas e heterocíclicas (Buckland *et al.*, 2014; Peluso *et al.*, 2000).

As proantocianidinas, um tipo de flavonoide, e as procianidinas, um subtipo de proantocianidinas ricas em fitoquímicos como epicatequinas e catequinas, exibem atividades quimiopreventivas e quimioterápicas contra o CB. O extrato de procianidina de semente de uva inibe o crescimento celular por meio da parada do ciclo celular na fase G1 e induz a apoptose de maneira dose-dependente, aumentando a caspase-3 e diminuindo a expressão de ciclina D1, CDK4 e survivina (Habib *et al.*, 2022).

Há evidências limitadas para o efeito da ingestão de tomate ou licopeno, um tipo de carotenoide, na incidência de CB, mas após um acompanhamento médio de 12,5 anos com 774 casos diagnosticados com CB, não houve associação estatisticamente significativa entre a ingestão dietética de tomates crus e o risco de CB. Além disso, a ingestão dietética de ketchup de tomate, molho de tomate e suco de tomate ou o consumo dietético de licopeno também não estiveram associados à ocorrência de CB. Portanto, não é possível afirmar que a ingestão de tomate ou licopeno reduza o risco de CB (Brinkman *et al.*, 2010; Narii *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2021).

O selênio tem sido associado à homeostase redox através da via GSH, à modulação imunológica e a um risco reduzido de CB como agente quimiopreventivo e anticancerígeno. Uma possível explicação para isso seria a perda urinária de selênio em pacientes com CB, esgotando as reservas de selênio e, portanto, favorecendo o desequilíbrio oxidativo (Rataan *et al.*, 2022). Apesar disso, a suplementação de selênio não demonstrou conferir um risco reduzido de CB (Bryan *et al.*, 2023).

A curcumina, um ingrediente à base de plantas com propriedades anticancerígenas, demonstrou inibir o crescimento de células malignas in vivo e in vitro. No entanto, os estudos sobre a terapia combinada de curcumina com drogas quimioterápicas têm sido limitados. Em um estudo que associou a curcumina com o quimioterápico citotóxico 5-Fluorouracil em células de CB in vitro, verificou-se que o efeito citotóxico da curcumina é dose-dependente, podendo haver benefícios na prática clínica (Afsharmoghadam *et al.*, 2017).

Durante a última década, a consideração dietética do papel das vitaminas e minerais na prevenção primária de tumores geniturinários mudou drasticamente. Apesar de todos os esforços, a eficácia de

um composto específico ainda não foi comprovada e, portanto, recomendações nutricionais preventivas e terapêuticas para o uso de vitaminas ou outros suplementos para prevenção de tumores não podem ser recomendadas como regra, mas podem fazer parte de uma mudança de estilo de vida favorável para reduzir os efeitos colaterais do tratamento e melhorar o prognóstico (Kang *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A associação entre padrões alimentares saudáveis e CB é complexa e ainda carece de evidências robustas. Alguns estudos indicam que dietas ricas em frutas, vegetais, carotenoides e vitaminas podem estar associadas a um menor risco de desenvolver CB. Outros não encontraram tal associação. A qualidade metodológica desses estudos varia consideravelmente, incluindo diferentes métodos de coleta de dados, tamanhos de amostra e diferentes definições de padrões alimentares saudáveis, dificultando a comparação e a análise dos resultados.

A falta de consenso sobre a eficácia de dietas específicas, como a dieta mediterrânea e a dieta rica em antioxidantes, na prevenção ou tratamento do CB requer pesquisas mais robustas e bem desenhadas para determinar seu real impacto no desenvolvimento e progressão da doença. Assim, a literatura atual não apresenta evidências suficientes para indicar dietas saudáveis como uma estratégia eficaz para reorientar o tratamento e mudar o prognóstico do CB.

Mais pesquisas são necessárias para entender melhor a complexa relação entre dieta saudável e CB, bem como para desenvolver intervenções nutricionais personalizadas para pacientes com esse câncer.

Como perspectivas futuras, sugerem-se investigações sobre a relação entre dieta rica em antioxidante ou mediterrânea sobre desfechos relacionados com a qualidade de vida e os vários momentos da história natural da doença como a iniciação, a promoção e a progressão do CB. Essas sugestões permitiriam a integração de diferentes áreas de pesquisa, como metabólica, genética, epidemiologia e nutrição, para aprofundar o conhecimento sobre a complexa relação entre dieta e CB.

REFERÊNCIAS

- AFSHARMOGHADAM, N.; HAGHIGHATIAN, Z.; MAZDAK, H.; MIRKHESTI, N.; MEHRABI KOUSHKI, R.; ALAVI, S.A. Concentration-Dependent Effects of Curcumin on 5-Fluorouracil Efficacy in Bladder Cancer Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. v.18, n.12, p.3225–3230, 2017. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3225>.
- BRAVI, F.; SPEI, M.-E.; POLESEL, J.; DI MASO, M.; MONTELLA, M.; FERRARONI, M.; SERRAINO, D.; LIBRA, M.; NEGRI, E.; LA VECCHIA, C.; TURATI, F. Mediterranean Diet and Bladder Cancer Risk in Italy. *Nutrients*. v.10, n.8, p.1061, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10081061>.
- BRINKMAN, M. T.; BUNTINX, F.; KELLEN, E.; VAN DONGEN, M.C.J.M.; DAGNELIE, P.C.; MULS, E.; ZEEGERS, M.P. Consumption of animal products, olive oil and dietary fat and results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *European Journal of Cancer*. v.47, n.3, p.436–442, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.027>.
- BRINKMAN, M.T.; KARAGAS, M.R.; ZENS, M.S.; SCHNED, A.; REULEN, R.C.; ZEEGERS, M.P. Minerals and vitamins and the risk of bladder cancer: results from the New Hampshire Study. *Cancer Causes & Control*. v.21, n.4, p.609–619, 2010. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9490-0>.
- BRUEMMER, B.; WHITE, E.; VAUGHAN, T.L.; CHENEY, C.L. Nutrient Intake in Relation to Bladder Cancer among Middle-aged Men and Women. *American Journal of Epidemiology*. v.144, n.5, 1996, p.485–495. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008955>.
- BRYAN, R.T.; PIRRIE, S.J.; ABBOTTS, B.; MAYCOCK, S.; DURING, V.; LEWIS, C.; GRANT, M.; BIRD, D.; DEVALL, A.J.; WALLACE, D.M.A.; JAMES, N.D.; BILLINGHAM, L.J.; ZEEGERS, M.P.; CHENG, K.K. Selenium and Vitamin E for Prevention of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association*. v.6, n.10, e2337494, 2023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37494>.
- BUCKLAND, G.; ROS, M.M.; ROSWALL, N.; BUENO-DE-MESQUITA, H.B.; TRAVIER, N.; TJONNELAND, A.; KIEMENEY, L.A.; SACERDOTE, C.; TUMINO, R.; LJUNGBERG, B.; GRAM, I.T.; WEIDERPASS, E.; SKEIE, G.; MALM, J.; EHRNSTRÖM, R.; CHANG-CLAUDE, J.; MATTIELLO, A.; AGNOLI, C.; PEETERS, P.H.; BOUTRON-RUAULT, M.C.; FAGHERAZZI, G.; CLAVEL-CHAPELON, F.; NILSSON, L.M.; AMIANO, P.; TRICHOPOULOU, A.; OIKONOMOU, E.; TSIOTAS, K.; SÁNCHEZ, M.J.; OVERVAD, K.; QUIRÓS, J.R.; CHIRLAQUE, M.D.; BARRICARTE, A.; KEY, T.J.; ALLEN, N.E.; KHAW, K.T.; WAREHAM, N.; RIBOLI, E.; KAAKS, R.; BOEING, H.; PALLI, D.; ROMIEU, I.; ROMAGUERA, D.; GONZALEZ, C.A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *International Journal of Cancer*. v.134, n.10, p.2504–2511, 2014. <https://doi.org/10.1002/ijc.28573>.
- DEMIR, M. Oxidative Stress Has a Negative Effect on the Development and Progression of Bladder Cancer. *Turkish Journal of Oncology*. v.37, n.2, p.158-162, 2022. <https://doi.org/10.5505/tjo.2022.3453>.
- EDEFONTI, V.; LA VECCHIA, C.; DI MASO, M.; CRISPO, A.; POLESEL, J.; LIBRA, M.; PARNINEL, M.; SERRAINO, D.; FERRARONI, M.; BRAVI, F. Association between Nutrient-Based Dietary Patterns and Bladder Cancer in Italy. *Nutrients*. v.12, n.6, p.1584, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12061584>.
- EGASHIRA, R.; MATSUNAGA, M.; MIYAKE, A.; HOTTA, S.; NAGAI, N.; YAMAGUCHI, C.; TAKEUCHI, M.; MORIGUCHI, M.; TONARI, S.; NAKANO, M.; SAITO, H.; HAGIHARA, K. Long-Term Effects of a Ketogenic Diet for Cancer. *Nutrients*. v.15, n.10, p.2334, 2023. <https://doi.org/10.3390/nu15102334>.
- GALINIAK, S.; MOŁOŃ, M.; BIESIADECKI, M.; MOKRZYŃSKA, A.; BALAWENDER, K. Oxidative Stress Markers in Urine and Serum of Patients with Bladder Cancer. *Antioxidants*. v.12, n.2, p.277, 2023. <https://doi.org/10.3390/antiox12020277>.
- GUIJA-GUERRA, H.; GUIJA-POMA, E. Radicales libres y sistema antioxidante. *Horizonte Médico*

(Lima). v.23, n.2, e2158, 2023. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2023.v23n2.12>.

HABIB, H.M.; EL-FAKHARANY, E.M.; KHEADR, E.; IBRAHIM, W.H. Grape seed proanthocyanidin extract inhibits DNA and protein damage and labile iron, enzyme, and cancer cell activities. *Scientific Reports*. v.12, n.1, p.12393, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16608-2>.

HAJJAR, M.; POURKERMAN, M.; REZAZADEH, A.; YUNUS, F.; RASHIDKHANI, B. Adherence to Mediterranean-Style Dietary Pattern and Risk of Bladder Cancer: A Case-Control Study in Iran. *Nutrition and Cancer*. v.75, n.2, p.610–617, 2023. <https://doi.org/10.1080/01635581.2022.2143536>.

HOLICK, C.N.; DE VIVO, I.; FESKANICH, D.; GIOVANNUCCI, E.; STAMPFER, M.; MICHAUD, D.S. Intake of fruits and vegetables, carotenoids, folate, and vitamins A, C, E and risk of bladder cancer among women (United States). *Cancer Causes & Control*. v.16, n.10, p.1135–45, dez. 2005. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0337-z>.

ISLAM, M.O.; BACCHETTI, T.; FERRETTI, G. Alterations of Antioxidant Enzymes and Biomarkers of Nitro-oxidative Stress in Tissues of Bladder Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. v.2019, p.1–10, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2730896>.

JACOBS, E.J.; HENION, A.K.; BRIGGS, P.J.; CONNELL, C.J.; MCCULLOUGH, M.L.; JONAS, C.R.; RODRIGUEZ, C.; CALLE, E.E.; THUN, M.J. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *American Journal of Epidemiology*. v.156, n.11, p.1002–1010, 2002. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf147>.

KANG, M.; WILKENS, L.R.; WIRTH, M.D.; SHIVAPPA, N.; HÉBERT, J.R.; HAIMAN, C.A.; LE MARCHAND, L.; PARK, S.-Y. Diet Quality and Risk of Bladder Cancer in the Multiethnic Cohort Study. *Nutrients*. v.16, n.12, p.1965, 2024. <https://doi.org/10.3390/nu16121965>.

KELLEN, E.; ZEEGERS, M.; PAULUSSEN, A.; VAN DONGEN, M.; BUNTINX, F. Fruit consumption

reduces the effect of smoking on bladder cancer risk. The Belgian case control study on bladder cancer. *International Journal of Cancer*. v.118, n.10, p.2572–2578, 2006. <https://doi.org/10.1002/ijc.21714>.

LIN, J.-J.; HUANG, C.-C.; SU, Y.-L.; LUO, H.-L.; LEE, N.-L.; SUNG, M.-T.; WU, Y.-J. Proteomics Analysis of Tangeretin-Induced Apoptosis through Mitochondrial Dysfunction in Bladder Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. v.20, n.5, p.1017, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20051017>.

MAZDAK, H.; GHOLAMPOUR, M.; TOLOU GHAMRI, Z. A Quick Review of Redox State in Cancer: Focus to Bladder. *The Gulf Journal of Oncology*. v.1, n.32, p.59–62, 2020.

MICHAUD, D.S.; PIETINEN, P.; TAYLOR, P.R.; VIRTANEN, M.; VIRTAMO, J.; ALBANES, D. Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *British Journal of Cancer*. v.87, n.9, p.960–965, 2002. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600604>.

MICHAUD, D.S.; SPIEGELMAN, D.; CLINTON, S.K.; RIMM, E.B.; WILLET, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *Journal of the National Cancer Institute*. v.91, n.7, p.605–613, 1999. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.7.605>.

MO, X.-C.; ZHANG, Z.-T.; SONG, M.-J.; ZHOU, Z.-Q.; ZENG, J.-X.; DU, Y.-F.; SUN, F.-Z.; YANG, J.-Y.; HE, J.-Y.; HUANG, Y.; XIA, J.-C.; WENG, D.-S. Screening and identification of hub genes in bladder cancer by bioinformatics analysis and KIF11 is a potential prognostic biomarker. *Oncology Letters*. v.21, n.3, p.205, 2021. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12466>.

MOMAS, I.; DAURÈS, J.P.; FESTY, B.; BONTOUX, J.; GRÉMY, F. Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis: some new results about Mediterranean habits. *Cancer Causes & Control*. v.5, n.4, p.326–332, 1994. <https://doi.org/10.1007/BF01804983>.

NARII, N.; SOBUE, T.; ZHA, L.; KITAMURA, T.; SAWADA, N.; IWASAKI, M.; INOUE, M.; YAMAJI, T;

TSUGANE, S. Vegetable and fruit intake and the risk of bladder cancer: Japan Public Health Center-based prospective study. *British Journal of Cancer*. v.126, n.11, p.1647–1658, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01739-0>.

PARK, S.-Y.; OLLBERDING, N.J.; WOOLCOTT, C.G.; WILKENS, L.R.; HENDERSON, B. E.; KOLONEL, L. N. Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of bladder cancer among women in the Multiethnic Cohort Study. *The Journal of Nutrition*. v.143, n.8, p.1283–1292, 2013. <https://doi.org/10.3945/jn.113.174920>.

PELUSO, M.; AIROLDI, L.; MAGAGNOTTI, C.; FIORINI, L.; MUNNIA, A.; HAUTEFEUILLE, A.; MALAVEILLE, C.; VINEIS, P. White blood cell DNA adducts and fruit and vegetable consumption in bladder cancer. *Carcinogenesis*. v.21, n.2, p.183–187, 2000. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.2.183>.

RATAAN, A.O.; GEARY, S.M.; ZAKHARIA, Y.; RUSTUM, Y.M.; SALEM, A.K. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. v.23, n.4, p.2215, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23042215>.

RIBOLI, E.; GONZÁLEZ, C.A.; LÓPEZ-ABENTE, G.; ERREZOLA, M.; IZARZUGAZA, I.; ESCOLAR, A.; NEBOT, M.; HÉMON, B.; AGUDO, A. Diet and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *International Journal of Cancer*. v.49, n.2, p.214–219, 1991. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910490212>.

SCHABATH, M.B.; GROSSMAN, H.B.; DELCLOS, G.L.; HERNANDEZ, L.M.; DAY, R.S.; DAVIS, B.R.; LERNER, S.P.; SPITZ, M.R.; WU, X. Dietary Carotenoids and Genetic Instability Modify Bladder Cancer Risk. *The Journal of Nutrition*. v.134, n.12, p.3362–3369, 2004. <https://doi.org/10.1093/jn/134.12.3362>.

SCHULPEN, M.; VAN DEN BRANDT, P.A. Adherence to the Mediterranean Diet and Risks of Prostate and Bladder Cancer in the Netherlands Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. v.28, n.9, p.1480–1488, 2019. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0224>.

SHIBATA, A.; PAGANINI-HILL, A.; ROSS, R. K.; HENDERSON, B.E. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *British Journal of Cancer*. v.66, n.4, p.673–679, 1992. <https://doi.org/10.1038/bjc.1992.336>.

WIGNER, P.; SZYMAŃSKA, B.; BIJAK, M.; SAWICKA, E.; KOWAL, P.; MARCHEWKA, Z.; SALUK-BIJAK, J. Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression. *Scientific Reports*. v.11, p.15134, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94729-w>.

XIE, H.; CHUN, F.K.-H.; RUTZ, J.; BLAHETA, R.A. Sulforaphane Impact on Reactive Oxygen Species (ROS) in Bladder Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. v.22, n.11, p.5938, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22115938>.

XU, X.; XIE, B.; LI, S.; WANG, S.; XIA, D.; MENG, H. Association of dietary tomato intake with bladder cancer risk in a prospective cohort of 101,683 individuals with 12.5 years of follow-up. *Aging*. v.13, n.13, p.17629–17637, 2021. <https://doi.org/10.18632/aging.203252>.

ZEEGERS, M.P.A.; GOLDBOEHM, R.A.; VAN DEN BRANDT, P.A. Are retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *British Journal of Cancer*. v.85, n.7, p.977–983, 2001. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1968>.

RECEBIDO EM: 30.10.2024

ACEITO EM: 15.12.2024

PUBLICADO EM: 17.12.2024