

Potencial antitumoral dos compostos fenólicos de produtos da oliveira (*Olea europaea* L.): uma revisão integrativa da literatura

Antitumor potential of phenolic compounds from oliveira (*Olea europaea* L.): an integrative literature review

Potencial antitumoral de los compuestos fenólicos de los productos de oliveira (*Olea europaea* L.): una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 17/09/2021 | Revisado: 25/09/2021 | Aceito: 01/10/2021 | Publicado: 03/10/2021

Wagner Andrade Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6816-9633>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: wagsandrade@gmail.com

Gabriella Salles Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-0576>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: gsaguiar01@gmail.com

Heloisa Rodrigues Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5526-6178>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: mrs.pessoa@gmail.com

Danielly Cristiny Ferraz da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3149-2621>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: daniellyferraz@ymail.com

Lilia Zago

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6821-4991>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: lilia.zago@gmail.com

Resumo

Os compostos fenólicos de produtos da oliveira (*Olea europaea* L.) apresentam potencial antitumoral devido a prevenção da gênese e de supressão tumoral em diferentes modelos de câncer. Este artigo tem por objetivo realizar uma análise da literatura, por meio de uma revisão integrativa, sobre o potencial antitumoral dos compostos fenólicos dos produtos da oliveira. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter qualitativo e exploratório, baseada em estudos pré-clínicos, in vitro e in vivo, publicados em periódicos indexados em bases de dados que abordam a temática. A busca, sem restrição de data, foi realizada nas bases de dados Web of Science, PUBMED e Scopus. As evidências sugerem que compostos fenólicos de produtos da oliveira (oleuropeína, hidroxitirosol, tirosol e oleocantal) podem exercer efeitos de inibição da gênese tumoral, como a reparação e a proteção contra danos do estresse oxidativo e da inflamação crônica, e dessa maneira, poderiam auxiliar na redução do risco de câncer, postergando o desenvolvimento, a progressão ou recorrência de diversos tipos de tumores. A análise dos estudos demonstrou potencial antitumoral dos compostos fenólicos da oliveira por apresentarem atividade anticâncer por meio da diminuição do crescimento e da viabilidade celular, inibição da proliferação, migração e invasão celular, modulação nas fases do ciclo celular e indução da apoptose em diferentes modelos tumorais.

Palavras-chave: Compostos bioativos; Azeite de oliva; Doenças crônicas não transmissíveis.

Abstract

The phenolic compounds from olive tree products (*Olea europaea* L.) have antitumor potential through their effects in the prevention of tumor genesis and tumor suppression in different cancer models. This article aims to carry out a literature review, through an integrative review, on the antitumor potential of phenolic compounds in olive tree products. This is an integrative literature review, qualitative and exploratory, based on pre-clinical, in vitro and in vivo studies, published in journals indexed in databases that address the subject. The search, without date restriction, was performed in the Web of Science, PUBMED and Scopus databases. Evidence suggests that phenolic compounds from olive products (oleuropein, hydroxytyrosol, tyrosol and oleocanthol) may exert tumor genesis inhibiting effects, such as repair and protection against damage from oxidative stress and chronic inflammation, and thus could help in reducing the risk of cancer, delaying the development, progression or recurrence of various types of tumors. The analysis of the studies demonstrated antitumor potential of the olive tree phenolic compounds as they present

anticancer activity through the reduction of cell growth and viability, inhibition of cell proliferation, migration and invasion, modulation in cell cycle phases and induction of apoptosis in different tumor models.

Keywords: Bioactive compounds; Olive oil; Non-communicable disease.

Resumen

Los compuestos fenólicos de los productos del olivo (*Olea europaea* L.) tienen potencial antitumoral por sus efectos en la prevención de la génesis tumoral y la supresión tumoral en diferentes modelos de cáncer. Este artículo tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura, a través de una revisión integradora, sobre el potencial antitumoral de los compuestos fenólicos en los productos del olivo. Se trata de una revisión bibliográfica integradora, cualitativa y exploratoria, basada en estudios preclínicos, in vitro e in vivo, publicados en revistas indexadas en bases de datos que abordan el tema. La búsqueda, sin restricción de fechas, se realizó en las bases de datos Web of Science, PUBMED y Scopus. La evidencia sugiere que los compuestos fenólicos de los productos de la aceituna (oleuropeína, hidroxitirosol, tirosol y oleocantal) pueden ejercer efectos inhibidores de la génesis tumoral, como reparación y protección contra el daño por estrés oxidativo e inflamación crónica, y por lo tanto podrían ayudar a reducir el riesgo de cáncer, retrasando el desarrollo, progresión o recurrencia de varios tipos de tumores. El análisis de los estudios demostró el potencial antitumoral de los compuestos fenólicos del olivo ya que presentan actividad anticáncer a través de la reducción del crecimiento y viabilidad celular, inhibición de la proliferación, migración e invasión celular, modulación en fases del ciclo celular e inducción de apoptosis en diferentes modelos tumorales.

Palabras clave: Compuestos bioactivos; Aceite de oliva; Enfermedades crónicas no transmisibles.

1. Introdução

Inúmeras evidências revelam uma estreita relação entre estresse oxidativo e doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (Seyedsadjadi & Grant, 2020). O consumo aumentado de antioxidantes, como os compostos fenólicos, por meio da dieta está associado a menor incidência de DCNT. Associado ao efeito antioxidante, os compostos fenólicos são fitoquímicos que apresentam diversas atividades biológicas anti-inflamatórias, uma vez que o estresse oxidativo e a inflamação são processos fisiopatológicos interdependentes. O estresse oxidativo induz a expressão de genes pró-inflamatórios que recrutam mediadores imunológicos, os quais produzem espécies reativas de oxigênio. Este ciclo se sustenta e gera acúmulo de danos moleculares que desregula a expressão de genes envolvidos no processo de carcinogênese, incluindo reparo, proliferação, morte celular e angiogênese (Aleksandrova et al., 2021; Liguori et al., 2018).

Com desenvolvimento associado a respostas inflamatórias e danos oxidativos, o câncer engloba um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum a proliferação desordenada de células, com capacidade para invadir tecidos e órgãos vizinhos (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020). Projeta-se cerca de 1,9 milhões de diagnósticos de novos casos de câncer em 2021 em todo mundo. Estima-se que os tipos de câncer mais diagnosticados em homens serão respectivamente câncer de próstata, pulmão e brônquios e colorretal, enquanto para mulheres serão câncer de mama, pulmão, brônquios e colorretal (American Cancer Society, 2021).

Diante de projeções mundiais expressivas e do tratamento marcado pela toxicidade sistêmica, os fitoquímicos têm demonstrado potencial não apenas para aumentar a eficácia dos fármacos quimioterápicos, como também para diminuir a toxicidade do tratamento (Choudhari et al., 2020). Evidências epidemiológicas, apontam para região do Mediterrâneo menores taxas de incidência de determinadas DCNT, entre as quais estão diversos tipos de câncer. Ao perfil alimentar desta população, especialmente ao consumo de produtos provenientes da oliveira (*Olea europaea* L.), ricos em compostos fenólicos potencialmente bioativos, atribuem-se múltiplos efeitos de prevenção da gênese e de supressão tumoral em diversos modelos de câncer experimentais e, mais recentemente, o efeito quimiossensibilizador (Boss et al., 2016; Fabiani, 2016; Goldsmith et al., 2015; Ruzzolini et al., 2018).

O cultivo da oliveira é tradicional e economicamente essencial em países mediterrâneos, como em Portugal, Espanha, França, Itália e Grécia que são grandes produtores de azeites. No Brasil, a cultura oleícola está em ascensão, bem como o aproveitamento de subprodutos e resíduos (Medeiros et al., 2016; Wrege et al., 2015). As azeitonas, os frutos da oliveira, são a matéria-prima para a extração de azeite de oliva, principal produto da olivicultura. A produção de azeite de oliva virgem gera

grande quantidade de resíduos e subprodutos, incluindo a água de vegetação (águas residuais do moinho de azeite), folhas da oliveira e bagaço de azeitona (Figura 1), que apresentam alto teor de compostos bioativos, incluindo os compostos fenólicos (Borja et al., 2006; Flammini et al., 2019; Galanakis, 2012; Nunes et al., 2016).

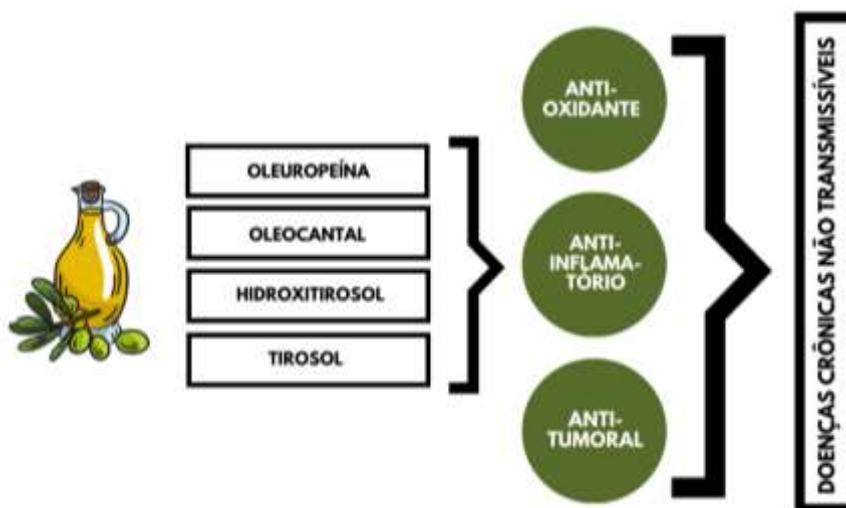
Figura 1. As etapas da produção do azeite de oliva e os subprodutos gerados.



Fonte: Autores (2021).

A literatura científica sobre esses compostos tem demonstrado efeitos anti-inflamatórios por meio da modulação de lipoproteínas plasmáticas, marcadores inflamatórios e de dano oxidativo, função plaquetária e celular, atividade antimicrobiana e saúde óssea. Ainda, indica que o consumo do azeite de oliva também seja capaz de promover benefícios anti-inflamatórios pelo perfil fenólico em conjunto ao perfil lipídico, caracterizado por ácidos graxos monoinsaturados (Cicerale et al., 2010; Fernandes et al., 2020; VIRRUSO et al., 2014). A Figura 2 ilustra os principais compostos fenólicos dos produtos da oliveira e seus efeitos biológicos relacionados a prevenção e controle de DCNT.

Figura 2. Efeitos biológicos dos principais compostos fenólicos dos produtos da oliveira.



Fonte: Autores (2021).

O consumo do azeite promove a ingestão desses compostos com propriedades antioxidante, anti-inflamatória e efeitos positivos em saúde, principalmente frente ao desencadeamento de DCNT que tem seu desenvolvimento favorecido por um estado metabólico inflamatório e pró-oxidativo (Fernandes et al., 2020). Os compostos hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína e oleocantal presentes no azeite de oliva e nos demais produtos da oliveira em diferentes concentrações, expressam atividade antitumoral em diferentes modelos de câncer (Marković et al., 2019).

Essas associações encorajam os estudos a buscarem esclarecimento que justifiquem o uso dos produtos da oliveira e de seus compostos na prevenção e tratamento de doenças como o câncer, visando maior eficácia com menor toxicidade. Dessa

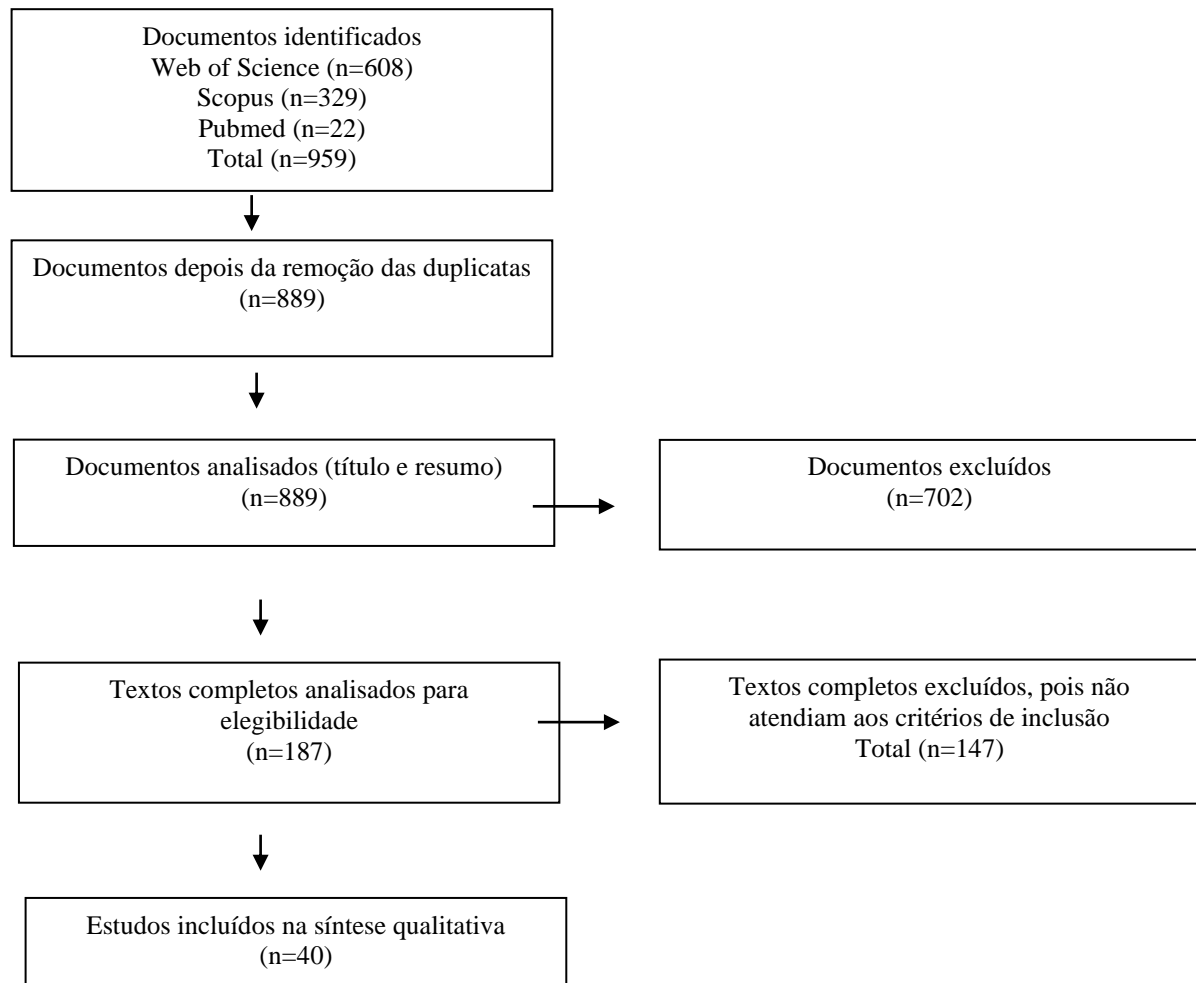
forma, este artigo tem por objetivo realizar uma análise bibliográfica da literatura por meio de uma revisão integrativa, sobre o potencial antitumoral dos compostos fenólicos dos produtos da oliveira.

2. Metodologia

A busca, sem restrição de data, baseada em estudos publicados em periódicos indexados, foi realizada nas bases de dados Web of Science, PUBMED e Scopus. Os descritores utilizados foram: *olive oil*, *olive tree*, *olive leaf*, *olea europaea*, *phenolic compounds*, *secoiridoids*, *phenolic acids*, *flavonoids*, *lignans*, *phenolic alcohol*, *oleuropein*, *hydrotyrosol*, *tyrosol*, *cancer*, *carcinogenesis* e *tumor*. A estratégia de busca foi combinada e adaptada para cada base de dados usando os operadores booleanos (AND ou OR). Os critérios de inclusão foram: estudos experimentais pré-clínicos, *in vitro* ou *in vivo*, que tivessem usado azeite de oliva, extratos de compostos fenólicos de produtos da oliveira ou composto fenólico isolado como fator de prevenção ou tratamento em algum tipo de câncer; artigos publicados em português, inglês ou espanhol.

Um total de 889 documentos foram identificados excluindo-se os duplicados. Destes, 187 foram considerados potencialmente relevantes. Após a análise final, 40 estudos foram incluídos na síntese qualitativa (Figura 3). Informações como autor, ano de publicação, tipo de câncer estudado, modelo experimental utilizado, tipo de extrato, composto isolado ou fator dietético, dose e concentrações utilizadas e principais resultados e conclusões foram extraídas dos artigos para a análise qualitativa.

Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos.

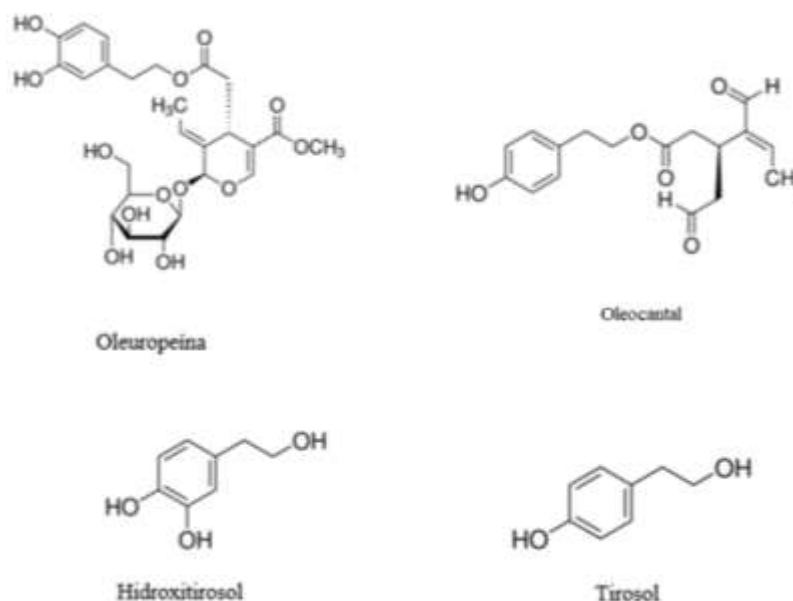


Fonte: Autores (2021).

3. Perfil de Compostos Fenólicos da Oliveira

Os principais compostos fenólicos identificados na família Oleaceae, presentes nos produtos e subprodutos da oliveira, e constantemente investigados pelos potenciais efeitos benéficos a saúde estão apresentados na Figura 4. Como principais produtos da oliveira estão, os frutos, as azeitonas comercializadas como azeitona de mesa e matéria-prima para a produção do azeite de oliva, sendo este último o principal produto da olivicultura. Como subprodutos da cultura oleícola, destacam-se dois principais resíduos: a folha das oliveiras, resultante da poda e da colheita das azeitonas, e as águas residuais do moinho de azeite, resultante do processamento do fruto para produção do óleo (Bulotta et al., 2013; Tsimidou & Papoti, 2010; Visioli & Bernardini, 2012).

Figura 4. Principais compostos fenólicos em *Olea Europaea L.*



Fonte: Amiot (2014); Briante et al. (2002); Cicerale, Conlan, Sinclair, e Keast (2009).

3.1 Compostos fenólicos na azeitona

O hidroxitirosol e a oleuropeína representam a maior parte do conteúdo fenólico na azeitona verde. Ao longo do amadurecimento ocorre o esgotamento da oleuropeína e o aumento do tirosol e hidroxitirosol (Uylaşer & Yildiz, 2014). Outras classes de compostos fenólicos também estão presentes nas azeitonas, tais como antocianinas (glicosídeos de cianidina e delphinidina), flavonóis (principalmente quercetina-3-rutinósido), flavonas (glicosídeos de luteolina e apigenina) e ácidos fenólicos (hidroxibenzóico, hidroxicinâmico, outros) (Boskou, 2008).

A composição fenólica no desenvolvimento da azeitona apresenta variações. Na fase de crescimento, há acúmulo de oleuropeína, podendo chegar a 14% da matéria seca; na fase de maturação verde para maduro, há redução (progressiva) nos níveis de clorofila e oleuropeína; e, na fase de maturação final, ocorre a síntese de antocianinas, com consequente escurecimento dos frutos, e diminuição dos níveis de oleuropeína. Neste processo, a degradação de oleuropeína coincide com o acúmulo de demetiloleuropeína e glicosídeos de ácido elenólico (Bulotta et al., 2013). Desta forma, o grau de maturação é um fator importante para definir a época certa de colheita que dará origem ao azeite de melhor qualidade, isto é, com maior conteúdo fenólico (Jimenez-Lopez et al., 2020).

As azeitonas de mesa têm uma composição fenólica diferente das azeitonas não processadas, devido à difusão dos fenóis da fruta para a água ou salmoura. A oleuropeína, hidroxitirosol, tirosol e glicosídeos de luteolina são hidrolisados durante o processamento, mas ainda permanecem na azeitona de mesa em pequenas frações (Boskou, 2008).

3.2 Compostos fenólicos no azeite de oliva

Os compostos fenólicos presentes no azeite de oliva têm papel importante em suas características sensoriais, benefícios a saúde e melhoram sua resistência à oxidação (Bulotta et al., 2013). De acordo com os relatos na literatura, o conteúdo fenólico total do azeite de oliva pode variar de 50 e 1000 mg/kg, embora, geralmente, concentrações mais usuais estejam entre 100 e 300 mg/kg. Estas variações decorrem de fatores como cultivar (azeitonas da variedade Coratina são as mais ricas em fenólicos), grau de maturação (a quantidade de fenólicos em azeitonas/azeite geralmente diminui com azeitonas colhidas em estágio de maturação avançado), clima e etapas de produção (Jimenez-Lopez et al., 2020).

Durante a extração mecânica de óleo, ocorrem reações de hidrólise de oleuropeína, dimetiloleuropeína e ligstrosídeo pela atividade de β -glicosidases endógenas. A oleuropeína aglicona é degradada em ácido elenólico e hidroxitirosol ou tirosol. Ao final do processo, a concentração de hidroxitirosol, tirosol e seus derivados constituem aproximadamente cerca de 90% do conteúdo fenólico total do azeite virgem (Amiot, 2014; Bulotta et al., 2013; Uylaşer & Yildiz, 2014). Enquanto o oleocantal, derivado do hidroxitirosol, agente responsável pela sensação de pungência ao ingerir o azeite, representa 10% do teor de polifenóis totais do azeite de oliva extravirgem (100 - 300 mg/kg de azeite). O oleocantal pode variar de baixas concentrações como 0,2 mg/kg até 498 mg/kg (Francisco et al., 2019; Kouka et al., 2019).

As variações desses compostos se devem a diversos fatores como, o método de extração e quantificação fenólica, região geográfica de cultivo de oliveira, cultivar de oliveira, técnicas agrícolas aplicadas, maturação da azeitona, processamento das azeitonas em azeite, armazenamento de óleo e aplicação de calor doméstico ao óleo (Francisco et al., 2019).

Identificados como responsáveis pela maior parte do poder antioxidante do azeite de oliva extravirgem, assim como pelas características sensoriais, como amargor e pungência, os fenóis hidrofílicos (40 e 1000 mg/kg) podem ser divididos em diferentes classes, como ácidos fenólicos, álcoois fenólicos, secoiridoides, lignanas e flavonas (Jimenez-Lopez et al., 2020; Zeb & Murkovic, 2011). Os ácidos fenólicos foram o primeiro grupo de compostos identificados no azeite de oliva extravirgem. Os ácidos aromáticos compreendem ácido benzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido protocatecuico, ácido gálico, ácido vanílico, ácido cinâmico e ácido siríngico. Os derivados de ácido cinâmico incluem ácido p-cumárico, ácido o-cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico e ácido sinápico. Já os álcoois fenólicos possuem uma hidroxila ligada a um grupo hidrocarboneto aromático (hidroxitirosol, tirosol, ácido vanílico) (Bulotta et al., 2013; Zeb & Murkovic, 2011).

Os secoiridoides são compostos fenólicos raros presentes em espécies vegetais, encontrados em abundância em espécies de Oleaceae, principalmente nas folhas e frutos de oliveira. São insolúveis em óleo, e portanto, estão em pequenas porcentagens no azeite de oliva extravirgem final. Este grupo fenólico é caracterizado pela presença de ácido elenólico ou derivados do ácido elenólico em sua estrutura molecular. Os secoiridoides mais comuns são demetiloleuropeína, oleuropeína, ligstrosídeo e suas agliconas (Cicerale et al., 2009; Jimenez-Lopez et al., 2020).

As flavonas presentes pertencem aos flavonoides, compostos polifenólicos que contém dois anéis benzênicos unidos por uma cadeia linear de três carbonos. Enquanto as lignanas foram encontradas no azeite virgem em um nível médio de 42 mg/kg. A estrutura exata deste tipo de fenólico não é bem compreendida, mas é baseada na condensação de aldeídos aromáticos (Bulotta et al., 2013; Cicerale et al., 2009; Zeb & Murkovic, 2011).

O processo tecnológico para produção do azeite influencia no conteúdo fenólico e na qualidade do azeite. Entre os azeites próprios para consumo, os mais comercializados são o azeite de oliva extravirgem com acidez livre, expressa em ácido oleico, não superior a 0,8g/100g; e o azeite de oliva com acidez não superior a 2g/100g (International Olive Council, 2021). A acidez diz respeito ao teor de ácidos graxos livres com base na porcentagem de ácido oleico. Valores mais baixos de acidez refletem a alta qualidade de um azeite, indicando que foi obtido a partir de azeitonas saudáveis e em condições ideais. O azeite de oliva extravirgem, caracterizado por ter uma baixa acidez, é obtido diretamente de azeitonas saudáveis e considerado mais puro (Jimenez-Lopez et al., 2020). Há também uma diferença quanto ao conteúdo de compostos fenólicos, enquanto o azeite de oliva é praticamente desprovido destes compostos, o azeite de oliva extravirgem pode conter até 1 g/kg de tais moléculas e, portanto, maior potencial de atividades biológicas (Visioli & Bernardini, 2012).

3.3 Compostos fenólicos nos subprodutos da oliveira

É crescente a valorização do aproveitamento de resíduos e subprodutos da produção oleícola, como bagaço de azeitona, folhas de oliveira e águas residuais, fontes de compostos antioxidantes (Macaluso et al., 2020).

Como resultado da produção de azeite decorrente da etapa na qual a pasta de azeitona é continuamente lavada com água morna durante a moagem, um processo denominado malaxação, grande volume de águas residuais do moinho de azeite é gerado, cerca de 800.000 toneladas/ano, somente na Itália. Este subproduto é descartado e considerado poluente devido à sua natureza ácida e alto teor de moléculas orgânicas, particularmente misturas fenólicas. Seu conteúdo de fenólicos demonstrou ser altamente fitotóxico, tóxicos contra organismos aquáticos, e difícil decomposição (Visioli & Bernardini, 2012).

Apesar disso, as águas residuais do moinho de azeite têm sido investigadas como uma fonte de moléculas bioativas, por possuir potencial para ser recuperada e empregada como uma fonte barata de antioxidantes naturais. De fato, este resíduo contém uma considerável quantidade de fenóis (mais de 1% w/v), dos quais o hidroxitirosol se destaca. Assim, existe um interesse atual na extração de fenólicos das águas residuais do moinho de azeite para fins nutricionais e farmacêuticos e, ao mesmo tempo, reduzir o impacto deste subproduto do azeite de oliva ao meio ambiente (Baci et al., 2019; Bulotta et al., 2013; Cicerale et al., 2009).

Além das águas residuais, a produção do azeite tem como resíduo um bagaço de azeitona seco, rico em hidroxitirosol e oleuropeína. Com alto potencial para aproveitamento industrial de polifenóis devido a concentração a cada 1g de um bagaço de azeitona seco ser equivalente a 200g de azeite de oliva extravirgem (Romani et al., 2019).

Outro subproduto da indústria oleícola que vem atraindo interesse de pesquisadores devido ao seu conteúdo fenólico são as folhas de oliveira. Inicialmente, um resíduo da poda das oliveiras tem sido visto como uma fonte promissora de exploração em termos de conteúdo bioativo. As evidências destacam seu potencial antioxidante, seja em produtos farmacêuticos, como aditivos alimentares e no setor de cosméticos. Existe a hipótese de que esse efeito seja potencializado pelo sinergismo de seus constituintes bioativos. O composto majoritário é a oleuropeína – pode atingir 264 mg por g de folha seca, expressos em equivalentes de tirosol –, seguido do hidroxitirosol. Nas folhas ocorrem concentrações desses compostos, oriundos diretamente do metabolismo secundário das plantas frente às adversidades do meio ambiente (Briante et al., 2002; Romani et al., 2019; Tsimidou & Papoti, 2010).

Nota-se que a oleuropeína é mais abundante na azeitona não processada e das folhas, apresentando-se na forma aglicônica no óleo, enquanto o hidroxitirosol na azeitona processada e no azeite. Alterações decorrentes de reações químicas e enzimáticas na maturação do fruto e no processamento da azeitona para produção do óleo (Bulotta et al., 2013).

4. Relação Entre os Compostos Fenólicos dos Produtos da Oliveira e Câncer

Após a busca na literatura e coleta de dados, a análise final incluiu 40 estudos na revisão para interpretação e discussão dos resultados. Informações relacionadas aos autores, ano de publicação, tipo de câncer estudado, modelo experimental utilizado, tipo de extrato, composto isolado ou fator dietético, dose e concentrações utilizadas, os principais achados e conclusões foram extraídos dos estudos incluídos e estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos estudos incluídos na revisão.

Autores	Tipo de câncer	Extrato/Composto isolado/Fator dietético	Doses e concentrações utilizadas	Modelo (animal/células de câncer)	Resultado
Menendez et al., 2007	Mama	Fração fenólica de azeite de oliva extravirgem	6.25- 100 μ M	MCF-7 e SKBR3	Reduz a viabilidade de células tumorais de mama positivas para HER2
Menendez et al., 2008a	Mama	Fração fenólica azeite de oliva extravirgem	50 μ M	MCF-7 e SKBR3	Suprime a expressão da enzima lipogênica inibidora de ácido graxo sintase em células de carcinoma de mama com superexpressão de HER2.
Menendez et al., 2008b	Mama	Fração fenólica azeite de oliva extravirgem	50-100 μ M	MCF-7 e SKBR3	Induz a inibição da atividade de HER2 promovendo a degradação proteossomal da própria proteína HER2.
Menendez et al., 2009	Mama	Fração fenólica de azeite de oliva extravirgem	50-100 μ M	MCF-7 e SKBR3	Desencadeamento seletivo da apoptose em células que expressam o receptor tirosina quinase HER2 do tipo I.
Han et al., 2009	Mama	Hidroxitirosol e oleuropeína	Hidroxitirosol: 50 μ g/mL; Oleuropeína: 200 μ g/mL	MCF-7	Diminuição da viabilidade celular, inibição da proliferação celular, indução da apoptose e interferência nas fases do ciclo celular.
García-Villalba et al., 2010	Mama	Extrato fenólico de azeite de oliva extravirgem	50 μ L	MCF-7, SKBR3 e JIMT1	Indução de atividade antiproliferativa.
García-Villalba et al., 2012	Mama	Extrato fenólico de azeite de oliva extravirgem	100 μ L	JIMT-1	Presença de metilconjugados que sugerem ação catalítica da catecol-O-metiltransferase (COMT).
Lozano-Sanchez et al., 2010	Mama	Extrato fenólico de azeite de oliva extravirgem	0 a 0,1%	SKBR3	Inibição da viabilidade celular.
Elnagar, Sylvester, El Sayed, 2011	Mama	Oleocantal	10–20 μ M	MCF-7 e MDA- MB-231	Inibição da proliferação, migração e invasão celular.
Busnena et al., 2013	Mama	Oleocantal, tirosol e ligstrosideo aglicona	25 μ M, 50 μ M, 75 μ M e 100 μ M	MDA-MB-231	Inibição mínima de c-MET, indicando que sua atividade antimigratória poderia ser por meio de alvos moleculares diferentes do c-MET.
Hassan et al., 2013	Mama	Oleuropeína	100 μ M ou 200 μ M	MCF-7	Apoptose induzida por p53.

Ramos et al., 2013	Mama	Extrato fenólico de bagaço de azeitona e de água de vegetação	78,20 mg GAE/g (HT: 25,21 mg/g)	MDA-MB-231	Atividade anti-proliferativa tumoral, comparável ao hidroxitirosol e ao 5-fluorouracil (5-FU).
Legendre, Breslin, Foster, 2015	Mama	Oleocantal	0,2, 2 e 20 µM	MDA-MB-231	Indução da morte celular por um mecanismo de permeabilização da membrana lisossômica (LMP).
Diez-Bello et al., 2019	Mama	Oleocantal	1- 20 µM	MCF-7 e MDA-MB-231	Indução da morte celular por meio de uma via dependente de p53 mediada pelos genes Bax e Bcl2.
Mahmoud, et al., 2018	Mama	Extrato fenólico do bagaço da azeitona fermentado e não fermentado	Diluições seriadas	MCF-7	Prejudica a capacidade das células tumorais de se proliferar e migrar por meio da regulação negativa da expressão do canal de cálcio TRPC6.
Reboredo-Rodríguez et al., 2018	Mama	Extrato fenólico de azeite de oliva extravirgem	0.01- 0.50 mg/mL	MCF-7	Indução da geração de espécies reativas de oxigênio intracelular e a apoptose.
Liu et al., 2019	Mama	Oleuropeína	0 to 100 µM	MCF-7 e MDA-MB-231	Indução da apoptose por meio da modulação da cascata de ativação de NF-κB, aumenta os níveis de espécies reativas de oxigênio, inibe a migração e a invasão celular.
Pereira et al., 2009	Mama	Azeite de oliva extravirgem	5% da dieta corresponde a azeite de oliva	Ratas sprague-dawley adultas	Diferenças significativas no número e volume das lesões neoplásicas e ausência de metástases.
Granados-Principal et al., 2011	Mama	Hidroxitirosol	0,5 mg/kg; 5 dias/semana por 6 semanas	Ratas sprague-dawley adultas	Inibição do crescimento do tumor, alteração da expressão de genes da apoptose, ciclo celular, proliferação, diferenciação e sobrevivência do tumor pela via de sinalização Wnt, promovendo uma elevada expressão de Sfrp4.
Erol, Arda, Erdem, 2012	Colo do útero	Extrato fenólico de azeite virgem	95 µg/ml	Célula HeLa	Inibição do dano ao DNA nuclear em condições de estresse, sem afetar o DNA mitocondrial.
Mahmoud et al., 2018	Colo do útero	Extrato fenólico do bagaço da azeitona fermentado e não fermentado	Diluições seriadas	Célula HeLa	Não exerceram nenhuma atividade contra as células HeLa.
Quiles et al., 2002	Próstata	Hidroxitirosol, tirosol e ácido cafeico	10- 250 µM	PC-3	Redução dos danos ao DNA e dos níveis de mRNA da GPx

Elnagar, Sylvester, El Sayed, 2011	Mama e Próstata	Oleocantal	10–20µM	MCF-7, MDA-MB-231 e PC-3	Inibição da proliferação, migração e invasão pelo controle de neoplasias dependentes do receptor de proto-oncogene tirosina quinase.
Legendre, Breslin, Foster, 2015	Próstata	Oleocantal	0,2-20 µM	BxPC3, PC3, MDA-MB-231, BJ, 3Y1 e IMR90	Indução da morte celular por um mecanismo de indução da permeabilização da membrana lisossômica.
Mahmoud et al., 2018	Próstata	Extrato fenólico do bagaço da azeitona fermentado e não fermentado	Diluições seriadas	PC-3	FOP apresentou-se mais potente que o UFOP, provavelmente devido ao aumento da concentração de elementos antioxidantes após a fermentação.
Baci et al., 2019	Próstata	Extrato fenólico de água de vegetação e hidroxitirosol	Diluição 1:250 e 1:500	PC-3 e DU-145	Inibição das citocinas envolvidas na angiogênese e redução a liberação de fatores pró-angiogênicos; o extrato fenólico bloqueou as vias pró-inflamatórias NF-κB e IL-6/STAT3.
Manna et al., 1997	Colorretal	Hidroxitirosol e tirosol	100- 500 µmol/L	Caco-2	Potencial antioxidante do hidroxitirosol e tirosol.
Giovannini et al., 1999	Colorretal	Tirosol	0.25 1 mmol/L	Caco-2	Neutralização dos danos celulares mediados por metabólitos reativos de oxigênio e doenças relacionadas, melhorando as defesas antioxidantes <i>in vivo</i> .
Della Ragione et al., 2000	Colorretal	Hidroxitirosol	50 a 100 µM	HL60, HT-29 e CaCo2	Indução da morte celular em células HL60 quiescentes e diferenciadas e em linfócitos de sangue periférico em repouso e ativados.
Hashim et al., 2008	Colorretal	Extrato fenólico do azeite de oliva virgem e hidroxitirosol, tirosol, pinosresinol e ácido cafeico	25 µM	HT115	Ação relacionada à invasão celular de câncer que pode ser mediada pela prevenção da ligação de células cancerosas à matriz extracelular.
Corona et al., 2009	Colorretal	Hidroxitirosol	5.0 – 162,5 µM; 24h	Células epiteliais de adenocarcinoma colorretal	Efeitos antiproliferativos contra células estudadas pelo bloqueio do ciclo celular na fase G2 e M, devido a inibição da ERK 1/2 e uma redução da expressão da ciclina D1.
Khanal et al., 2011	Colorretal	p-HPEA-EDA (forma dialdeídica do descarboximetil ligstrosídeo aglicona)	0.1–5 µg/ml	HT-29	Inibição da viabilidade celular e indução da apoptose nas células estudadas (ativação de AMPK e inibição da expressão de COX-2) eleva a atividade transcricional de p53, aumentando a fosforilação (Ser15) e induz a clivagem da PARP e caspase-3, resultando na fragmentação do DNA.

Pampaloni et al., 2014	Colorretal	Extrato fenólico de azeite de oliva extravirgem	50 µM	HCT8-β8	Efeito antiproliferativo de ambos nas células de câncer de cólon por meio da interação com sinais dependentes de estrogênio envolvidos no crescimento tumoral.
Di Francesco et al., 2014	Colorretal	Extrato fenólico de azeite de oliva extravirgem e hidroxitirosol	50 µM	Caco-2	A metilação do DNA do receptor canabinoide tipo 1 (CB ₁) pode ser modulada por EVOO, podendo ser uma nova via terapêutica para tratamento/prevenção do câncer de cólon.
Bassani et al., 2016	Colorretal	Extrato fenólico de água de vegetação e hidroxitirosol	Diluição 1:250 e 1:500	HT-29, HCT-116 e CT-26	Extrato fenólico inibiu a proliferação, migração, invasão, adesão, brotamento de células câncer de cólon e liberação de citocinas angiogênicas pró-inflamatórias (VEGF, IL-8).
Cusimano et al., 2017	Colorretal e Fígado	Oleocantal	25 µM	HT29 e a SW480	Eficaz na indução da inibição do crescimento e viabilidade celular e apoptose, sugerindo atividade anticancerígena.
López de Las Hazas et al., 2017	Colorretal	Metabólitos fenólicos de fezes humanas após consumo de azeite de oliva extravirgem (ácido fenilacético; ácido fenilpropiónico; ácido hidroxifenilpropiónico; ácido dihidroxifenilpropiónico; hidroxitirosol)	100 µM	Caco-2 e HT-29	Hidroxitirosol e os ácidos fenilacético e hidroxifenilpropiónico podem interromper o ciclo celular e promover apoptose, mostrando serem efetivos na prevenção do câncer de cólon pelos seus potenciais efeitos apoptóticos e antiproliferativos.
Mahmoud et al., 2018	Colorretal	Extrato fenólico do bagaço da azeitona fermentado e não fermentado	Diluições seriadas	HCT116	Ambos exibiram atividade anticâncer moderada, porém o efeito do extrato fermentado é mais potente do que o não fermentado.
Femia et al., 2008	Colorretal	Azeite de oliva extravirgem	230 g/kg w/w	Ratos F344	Não afetou a carcinogênese do cólon induzida por DMH.
Goya, Mateos, Bravo, 2007	Fígado	Hidroxitirosol	10 - 40 µM	HepG2	Afeta positivamente o sistema de defesa antioxidante das células, favorecendo a integridade celular e a resistência.

Martín et al., 2010	Fígado	Hidroxitirosol	0.5, 1, 5 e 10 μ M	HepG2	Prevenção aos danos do estresse oxidativo através da modulação das vias de sinalização envolvidas na regulação de enzimas antioxidantes e desintoxicantes.
Goya et al., 2010	Fígado	Hidroxitirosol	100 μ M	HepG2	Prevenção aos danos celulares (permite que a célula lide em melhores condições com estresses oxidativos).
Cusimano et al., 2017	Fígado e Cólon	Oleocantal	25–50 μ M	HepG2, Hep3B, Huh7, PLC/PRF/5, SW480 e HT29	Ação pró-oxidante nas células estudadas, com capacidade de matar as células cancerígenas sem destruir as normais.
Mahmoud et al., 2018	Fígado	Extrato fenólico do bagaço da azeitona fermentado e não fermentado	Diluições seriadas	HepG2	Potencial atividade anticâncer do extrato fermentado, provavelmente pelo aumento da concentração de ácido gálico acumulado ou pela produção de carvacrol, timol, eugenol e óxido de cariofileno.
Della Ragione, et al., 2000	Leucemia	Hidroxitirosol	50 a 100 μ M	HL60	Interrupção completa da proliferação e a indução de apoptose.
Babich, Visioli, 2003	Cavidade oral	Oleuropeína aglicona, oleuropeína glicosídeo, ácido caféico, o-ácido cumárico, ácido cinâmico, tirosol, ácido siríngico, ácido protocatecuico e ácido vanílico	0-10 mM	Fibroblastos gengivais GN61 normais, células epiteliais gengivais S-G não tumorigênicas e células HSG1 malignas derivadas da glândula salivar	Não exerceu efeitos citotóxicos nas células derivadas da mucosa bucal, apesar disso, as atividades de prevenção de tumor dos fenólicos do azeite de oliva não foram totalmente demonstradas.
Fabiani, et al., 2008a	Leucemia	Hidroxitirosol	25-100 μ mol/L	HL60	Potente atividade inibidora sobre a síntese de DNA e a apoptose induzida foi evidenciada pela liberação de nucleossomos citosólicos e citometria de fluxo; Capacidade de inibir a progressão do ciclo celular e indução da diferenciação celular.

Fabiani et al., 2008b	Leucemia	Extrato fenólico de azeite de oliva virgem, extrato fenólico de água de vegetação e hidroxitirosol	0-10 µmol/L	HL60	Potente atividade preventiva de danos ao DNA.
Fabiani et al., 2009a	Leucemia	Hidroxitirosol	100 µM	HL60	Atividade pró-oxidante responsável pelos efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos nas células; Capacidade dos fenóis do azeite de oliva em prevenir os danos oxidativos ao DNA.
Fabiani et al., 2009b	Leucemia	Hidroxitirosol, ácido protocatecuico, ácido sirínico, ácido o-cumárico, ácido vanílico, ácido ferúlico, ácido 3,4 dihidróxidohidrocinâmico, ácido gálico, oleuropeína, 3,4 DHPEA-EDA (oleuropeína aglicona dialdeído) e p-HPEA-EDA (ligstrosídeo aglicona dialdeído) e tirosol	100 µM	HL60	Redução parcial do seu potencial pró-apoptótico e atividade pró-apoptótica da forma dialdeídica do ácido elenólico ligada ao hidroxitirosol.
Elnagar, Sylvester, El Sayed, 2011	Pâncreas	Oleocantal	10–20 µM	BxPC-3	Indução de perda de adesão celular sem efeito citotóxico para células normais.
Mahmoud et al., 2018	Pulmão e pele	Extrato fenólico do bagaço da azeitona fermentado e não fermentado	Diluições seriadas	A549 e HFB4	Ambos os extratos não exerceram atividade contra as células estudadas.

Fonte: Autores (2021).

4.1 Câncer de mama

A relação entre os compostos fenólicos dos produtos da oliveira e o câncer é robusta na literatura científica. Em uma busca realizada na base de dados PUBMED, em maio de 2021, foram encontrados 322 artigos sobre o tema e, destes, 83 abordam a relação com câncer de mama, o que reflete grande interesse na investigação do potencial antitumoral desses compostos bioativos em diferentes modelos experimentais.

Um estudo sobre o efeito antitumoral de compostos fenólicos da oliveira em células de câncer de mama MCF-7 e SKBR3, demonstrou que a oleuropeína é capaz de regular diretamente o câncer de mama positivo para o receptor HER2, por meio da inibição específica do oncogene HER2, o que favorece o crescimento e disseminação tumoral (Menendez et al., 2007). A atividade antitumoral da oleuropeína no câncer de mama envolve indução de morte celular via apoptose, por meio da regulação positiva dos níveis de expressão dos genes pró apoptóticos *TP53* e *Bax* e pela regulação negativa em *Bcl2* em células MCF-7, o que corrobora a hipótese de que a oleuropeína é capaz de induzir morte por meio de uma via dependente de *p53*, mediada pelos genes *Bax* e *Bcl2*, apontando um possível potencial terapêutico desde composto (Hassan et al., 2013). Ainda, busca-se compreender os efeitos anticâncer e os mecanismos subjacentes da oleuropeína em células de câncer de mama negativas para receptor de estrogênio, um tipo de tumor mais agressivo e de pior prognóstico. Estudos recentes indicaram que a oleuropeína pode induzir apoptose por meio da modulação da cascata de ativação de *NF-κB*, aumentando os níveis de espécies reativas de oxigênio, inibindo a migração e a invasão em células de câncer de mama ER-negativas (Liu et al., 2019).

Menendez e colaboradores (2008a) revelaram que frações fenólicas, extraídas de azeite de oliva extravirgem, podem induzir efeitos anticâncer ao suprimir a expressão da enzima ácido graxo sintase em MCF-7 e SKBR3 com superexpressão de HER2, demonstrando, assim, um mecanismo anteriormente não conhecido. Em seguida, investigaram os efeitos anti-HER2 de frações fenólicas extraídas diretamente do azeite de oliva extravirgem em MCF-7 e SKBR3 e viram a capacidade de inibição da atividade de HER2 promovendo a degradação proteossomal da própria proteína HER2 (Menendez et al., 2008b). Além disso, esse mesmo grupo observou que a atividade anticâncer dos polifenóis do azeite de oliva extravirgem ocorre pelo desencadeamento seletivo dos altos níveis de apoptose em células epiteliais de mama MCF-10A transfectada para expressar HER2, mas não em células de controle, corroborando a relação entre o azeite de oliva extravirgem e os efeitos anticâncer sobre tumores de mama que expressam HER2+ (Menendez et al., 2009).

Um ensaio experimental conduzido com células MCF-7 sugeriu que o possível efeito antitumoral dos compostos hidroxitirosol e oleuropeína, se dá pela diminuição da viabilidade e inibição da proliferação celular, indução da apoptose e modulação do ciclo celular (Han et al., 2009). Os efeitos do hidroxitirosol continuaram sendo investigados e observou-se que esse composto isolado é capaz de inibir o crescimento do tumor mamário e a taxa de proliferação, além disso, pode alterar a expressão de genes envolvidos na apoptose, ciclo celular, proliferação, diferenciação e sobrevivência, evidenciando sua potencial ação anticâncer (Granados-Principal et al., 2011).

Os efeitos do oleocantal também foram investigados em modelos *in vitro* de câncer de mama, nos quais observou-se a inibição da proliferação, migração e invasão em células MCF-7 e MDA-MB-231, apontando para o potencial uso terapêutico no controle de doenças malignas dependentes de *c-Met*, como o câncer (Elnagar, Sylvester, El Sayed, 2011). Por outro lado, o secoiridoide natural (ligstrosídeo aglicona) e o éster semissintético (um análogo) mostraram atividade inibitória mínima de *c-MET*, o que pode indicar que sua atividade antimigratória poderia ser por meio de alvos moleculares diferentes do *c-MET* (Busnena et al., 2013). Somado a isso, o potencial antitumoral do oleocantal também vem sendo demonstrado por meio da capacidade de indução de morte celular por um mecanismo de permeabilização da membrana lisossômica (LMP) em células MDA-MB-231 e o prejuízo da capacidade de células MDA-MB-231 e MCF-7 de se proliferarem e migrarem por meio da regulação negativa da expressão do canal de cálcio TRPC6 (LeGendre, Breslin, Foster, 2015; Diez-Bello et al., 2019).

O papel protetor do azeite de oliva na carcinogênese mamária também foi avaliado em um ensaio experimental usando ratas Sprague-Dawley adultas suplementadas com azeite de oliva e submetidas à indução química de carcinogênese por 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA), que apresentou diferenças significativas no número e volume das lesões neoplásicas quando comparados as do grupo não suplementado. Foi verificada ainda a ausência de metástases neste grupo, sugerindo o possível papel protetor do azeite de oliva no crescimento e diferenciação de lesões neoplásicas mamárias (Pereira et al., 2009).

García-Villalba e colaboradores (2010) demonstraram a atividade anticâncer do azeite de oliveira extravirgem pela sua antiproliferativa em células MCF-7, SKBR3 e JIMT1. Além disso, os compostos fenólicos do azeite de oliva extravirgem também apresentaram efeitos na viabilidade de células SKBR3, revelando a potencial ação citotóxica dos extratos fenólicos (Lozano-Sanchez et al., 2010). Posteriormente, foi demonstrado que alguns compostos, principalmente o hidroxitirosol, os secoiridóides e o flavonóide luteolina são absorvidos e metabolizados no compartimento citoplasmático, excretados para o meio extracelular e a presença de metil conjugados sugerindo uma ação catalítica da catecol-O-metiltransferase (COMT) (García-Villalba et al., 2012).

Além dos compostos fenólicos isolados, os extratos das águas de resíduos (DORW) também exercem atividade antiproliferativa sobre células MDA-MB-231, comparável ao hidroxitirosol e ao 5-fluorouracil (5-FU), demonstrando o potencial dos extratos de águas de resíduos como fonte de compostos fenólicos para aplicações nutraceuticas, como suplementos alimentares, abrindo novas estratégias para a valorização dos resíduos de produtos da oliveira (Ramos et al., 2013). Outros subprodutos da oliveira que vem ganhando destaque são os extratos do bagaço da azeitona não fermentada (UFOP) e fermentada (FOP), que foram avaliados em MCF-7 nas quais os extratos metanólicos de UFOP e FOP exibiram potente atividade antiproliferativa com IC_{50} de $25,50 \pm 2,67$ e $23,25 \pm 2,43$ $\mu\text{g/ml}$ para UFOP e FOP, respectivamente (doxorubicina IC_{50} : $24,00 \pm 2,72$ $\mu\text{g/ml}$), demonstrando que o IC_{50} de UFOP e FOP foi próximo ao valor do quimioterápico doxorubicina (Mahmoud et al., 2018).

Os efeitos dos extratos fenólicos de azeite de oliva extravirgem da variedade “Brava” em MCF-7, em combinação com tratamento quimioterápico, podem induzir a geração de espécies reativas de oxigênio intracelular e a apoptose (Reboredo-Rodríguez et al., 2018).

4.2 Câncer de próstata

Os efeitos do hidroxitirosol, tirosol e do ácido cafeico foram estudados inicialmente em células PC-3 para compreender como os mecanismos reguladores celulares são afetados por esses compostos fenólicos, bem como a relação estrutura-função dos compostos fenólicos. Estudos apontam que o hidroxitirosol é o fenólico com maior potencial antioxidante presente no azeite, capaz de reduzir os danos ao DNA e nos níveis de mRNA da glutatona peroxidase clássica (GPx) pela diminuição dos níveis de hidroperóxido (Quiles et al., 2002).

O efeito antitumoral do oleocantal sobre o câncer de próstata tem sido relatado na literatura pela inibição da proliferação, migração e invasão celular pelo controle de neoplasias dependentes do c-Met e pela indução da morte celular por um mecanismo de indução da LMP (Elnagar, Sylvester, El Sayed, 2011; LeGendre, Breslin, Foster, 2015).

O efeito antioxidante e anticâncer dos extratos UFOP e FOP foram estudados em um modelo *in vitro* de câncer de próstata humano pelo ensaio de coloração SulfoRhodamine-B (SRB), o qual apresentou atividade moderada contra as células PC-3, com IC_{50} de $38,00 \pm 5,06$ e $32,90 \pm 4,62$ $\mu\text{g/ml}$ para UFOP e FOP, respectivamente (Mahmoud et al., 2018).

O hidroxitirosol e extrato de água de vegetação (OMWW), rico em hidroxitirosol, foram investigados quanto aos seus efeitos na adesão, proliferação, migração e invasão de células humanas de câncer de próstata e demonstraram inibição das citocinas envolvidas na angiogênese e a redução da liberação de fatores pró-angiogênicos (VEGF, CXCL8 e CXCL12). Além

disso, o extrato purificado de OMWW bloqueou as vias pró-inflamatórias NF- κ B e IL-6/STAT3, evidenciando, assim, seu potencial quimiopreventivo (Baci et al., 2019).

4.3 Câncer colorretal

Desde a década de 90 investiga-se o papel protetor dos compostos fenólicos da oliveira, como hidroxitiroso e tirosol, em células intestinais epiteliais (Caco-2) derivadas de carcinoma de cólon humano (Manna et al., 1997). Alterações morfológicas e funcionais induzidas em Caco-2 causados por LDL oxidado e os efeitos protetores exercidos pelo tirosol foram avaliadas e os resultados mostraram efeitos citostáticos e citotóxicos, caracterizados por uma série de alterações morfológicas e funcionais, tais como: danos à membrana, modificações da rede do citoesqueleto, desorganização microtubular, perda de contatos célula-célula e célula-substrato e separação celular e morte celular, o que sugere que este composto fenólico pode neutralizar os danos celulares e melhorar as defesas antioxidantes (Giovannini et al., 1999).

O hidroxitiroso também foi estudado sobre a proliferação e sobrevivência em células HT-29 e CaCo2, nas quais observou-se que o composto não foi capaz de causar a morte celular. (Della Ragione et al., 2000). Os efeitos antiproliferativos e o mecanismo de ação celular do hidroxitiroso e de seu metabólito intestinal álcool homovanílico (HVA) foram descritos pela capacidade de bloquear o ciclo celular nas fases G2 e M, devido a inibição da fosforilação da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) 1/2 e uma redução da expressão da ciclina D1, em vez da inibição da atividade de p38 e da expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) (Corona et al., 2009). Além disso, o hidroxitiroso, tirosol, pinosol e o ácido cafeico também foram investigados em células HT115, demonstrando que esses fenólicos possuem outros mecanismos potenciais de atividade anticâncer, como ação relacionada à invasão celular de câncer e que esse efeito pode ser mediado pela prevenção da ligação de células tumorais à matriz extracelular (Hashim et al., 2008).

O potencial efeito antitumoral do oleocantal também foi avaliado sobre células HT29 e SW480 e os resultados demonstraram que o oleocantal foi eficaz na indução da inibição do crescimento celular, viabilidade celular e apoptose, sugerindo sua atividade anticancerígena (Cusimano et al., 2017).

O efeito de azeites de oliva com diferentes teores fenólicos em um modelo de câncer de cólon, comparando-os com o óleo de milho, foi testado em um ensaio experimental o qual avaliou seus efeitos a partir de experimentos com tumores de cólon induzidos em ratos alimentados com diferentes dietas: dieta com azeite extravirgem; azeite rico em compostos fenólicos; ou um azeite retificado com a mesma composição de ácidos graxos do compostos fenólicos, mas desprovido de compostos fenólicos e; uma controle com óleo de milho. Após 32 semanas, a indução com 1,2-dimetilhidrazina (DMH), a incidência de tumores e o número de tumores, tanto adenomas quanto cânceres, não foram diferentes nos três grupos, demonstrando um resultado conflitante, com a conclusão de que o azeite de oliva, independentemente de seu conteúdo fenólico, não afeta a carcinogênese do cólon em comparação com o óleo de milho (Femia et al., 2008).

Os catabólitos provenientes do consumo de azeite de oliva virgem também são alvo de investigação para prevenção de câncer de cólon, utilizando células Caco-2 e HT-29, avaliaram a capacidade dessas em metabolizar os compostos presentes no azeite de oliva virgem. Os resultados mostraram que o hidroxitiroso e os ácidos fenilacético e hidroxifenil propiônico podem interromper o ciclo celular e promover apoptose, demonstrando a efetividade desses compostos e os metabólitos colônicos na prevenção do câncer de cólon pelos seus potenciais efeitos apoptóticos e antiproliferativos (López de Las Hazas et al., 2017).

A forma dialdeídica da aglicona descarboximetil ligstrosídeo (p-HPEA-EDA), um composto fenólico de azeite de oliva virgem, também foi estudada em modelo *in vitro* para investigar o potencial anticâncer em células de câncer de cólon. A p-HPEA-EDA foi capaz de inibir a viabilidade celular e induziu a apoptose em células HT-29 por meio da ativação de AMPK e inibição da expressão de COX-2, ainda elevou a atividade transcricional de p53, aumentando a fosforilação (Ser15) e induziu a clivagem da poli-adenosina difosfato ribose polimerase (PARP) e caspase-3, resultando na fragmentação do DNA. Os

resultados sugerem um mecanismo molecular para elucidar a atividade antitumoral de p-HPEA-EDA, o que pode ser um dos possíveis efeitos antitumorais do azeite virgem, pela regulação do crescimento e apoptose das células cancerosas através da ativação de AMPK e da expressão de COX-2 em células HT-29 (Khanal et al., 2011).

Além dos compostos fenólicos isolados do azeite de oliva extravirgem, outros alvos de pesquisa são os efeitos do extrato de duas variedades diferentes de azeite de oliva extravirgem (EVOO-M e EVOO-T), derivados de duas regiões italianas, sobre a proliferação celular em um modelo *in vitro* de câncer de cólon humano, projetado para superexpressar o receptor de estrogênio β (ER β), a linhagem HCT8- β 8. Os componentes principais do EVOO-M são o hidroxitirosol, oleocantal, deacetoxi-oleuropeína aglicona e secoiridoide (todos > 12%), seguidos por ácido elenólico (11%). Enquanto, no extrato EVOO-T, os derivados de lignana são os principais componentes (54%), seguidos por ácido elenólico e derivados de ácido elenólico (> 15%). Ambos contêm oleocantal, sendo a cultivar EVOO-M mais rica neste componente do que o extrato EVOO-T. Foi demonstrado que ambos os extratos possuem um efeito antiproliferativo nas células de câncer de cólon por meio da interação com sinais dependentes de estrogênio envolvidos no crescimento tumoral. Assim sendo, a literatura aponta para os mecanismos de ação desses dois extratos, ampliando o interesse de estudos que buscam a caracterização qualitativa dos componentes de diferentes extratos de azeite de oliva capazes de inibir a proliferação de células de câncer de cólon através da via do ER β (Pampaloni et al., 2014).

Além disso, já foi investigada a atividade anticâncer do extrato fenólico de água de vegetação em linhagens celulares de câncer de cólon *in vitro* e *in vivo*. Os resultados mostraram que este composto pode inibir a proliferação, a migração, a invasão, a adesão, a formação de brotos de células de câncer de cólon (HT-29, HCT-116 e CT-26) e a liberação de citocinas angiogênicas pró-inflamatórias (VEGF, IL-8). Esses achados corroboram com as ações benéficas de polifenóis na prevenção do câncer de cólon (Bassani et al., 2016).

Ainda, UFOP e FOP foram estudados em modelo *in vitro* utilizando células HCT116 e pode-se evidenciar que os extratos metanólicos de UFOP e FOP exibem atividade anticâncer moderada contra as linhagens celulares HCT116, onde o IC₅₀ foi 33,88 \pm 3,96 e 32,40 \pm 4,13 μ g/mL para UFOP e FOP, respectivamente (doxorubicina IC₅₀: 19,83 \pm 2,11 μ g/mL) destacando que o efeito do FOP é mais potente do que o UFOP nesta linhagem, atividade que pode ser atribuída a fermentação do bagaço da azeitona que aumenta esses compostos (Mahmoud et al., 2018).

4.4 Câncer de fígado

A literatura tem revelado também os efeitos do hidroxitirosol isolado em culturas celulares de hepatocarcinoma, como a HepG2. Os estudos demonstraram o potencial antioxidante deste composto na viabilidade das células pela ação antioxidante no sistema de defesa, que contribui para evitar danos às células pelo estresse oxidativo, favorecendo a integridade e a resistência para lidar com uma situação estressante como o câncer (Goya, Mateos & Bravo, 2007; Martín et al., 2010; Goya et al., 2010).

O efeito anticâncer do oleocantal em diferentes linhagens celulares de hepatocarcinoma humano HepG2, Hep3B, Huh7, PLC/PRF/5 e de carcinoma do colón SW480 e HT29, demonstrou uma ação pró-oxidante em ambas as células, destacando o potencial do oleocantal no tratamento de hepatocarcinoma e carcinoma do cólon, sugerindo, assim, ser um potencial tratamento anticâncer por sua capacidade de induzir a morte de células cancerígenas sem afetar as células normais (Cusimano et al., 2017).

Além dos estudos com os compostos fenólicos isolados, há também a relação entre câncer de fígado e os efeitos de UFOP e FOP que demonstraram potencial atividade antitumoral do extrato fermentado em destaque, indicando que tal atividade seja aprimorada após a fermentação pelo aumento da concentração de ácido gálico acumulado ou a produção de carvacrol, timol, eugenol e óxido de cariofileno (Mahmoud et al., 2018).

4.5 Outros tipos de câncer

O hidroxitirosol em concentrações de 50 a 100 μM induz ativamente a apoptose em modelo *in vitro* de leucemia, utilizando a linhagem celular HL60, células quiescentes e diferenciadas em linfócitos de sangue periférico em repouso e ativados, por uma rápida liberação de citocromo c do espaço mitocondrial intermembrana, causando uma interrupção completa da proliferação e sobrevivência em modelo celular de leucemia mieloide humana (Della Ragione et al., 2000).

O estudo de Fabiani et al (2008a) aponta o efeito do hidroxitirosol na progressão e diferenciação do ciclo de HL60, ainda, determinaram a capacidade de modificar a expressão das principais proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular, apoptose e diferenciação. Os resultados demonstram que o hidroxitirosol possui uma potente atividade inibidora sobre a síntese de DNA e uma apoptose induzida evidenciada pela liberação de nucleossomos citosólicos e citometria de fluxo. Além disso, também foi capaz de inibir a progressão do ciclo celular e induz diferenciação de HL60. O mecanismo molecular observado para a ação desse composto na regulação do ciclo celular está associada à regulação positiva de inibidores da proteína quinase dependente de ciclina p21 WAF1/Cip1 e p27 Kip1 e com a indução de diferenciação em células HL60, fornecendo uma evidência de que o hidroxitirosol pode afetar a expressão de genes envolvidos na regulação da proliferação e diferenciação de células tumorais.

Também foi avaliado o envolvimento de espécies reativas de oxigênio como mediadores da apoptose induzida por hidroxitirosol em células HL60 e demonstraram a atividade pró-oxidante responsável pelos efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos nas células. Tal efeito pró-oxidante foi mediado principalmente pela geração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) no meio de cultura, o mesmo é evitado pela enzima catalase sequestrante de H_2O_2 e por antioxidantes dietéticos (Fabiani et al., 2009a).

Ainda assim, Fabiani e colaboradores (2009) trouxeram resultados preliminares sobre as atividades pró-apoptóticas de diferentes compostos fenólicos estruturalmente semelhantes ao hidroxitirosol, juntamente com o acúmulo extracelular de H_2O_2 e o efeito da catalase na indução de apoptose em células HL60. A partir dos dados obtidos, os autores sugeriram que a porção catecol dos fenóis é necessária, mas não suficiente para induzir a apoptose e a acumulação de H_2O_2 . Além disso, o metabolismo do hidroxitirosol pode reduzir parcialmente seu potencial pró-apoptótico e a atividade pró-apoptótica da forma dialdeídica do ácido elenólico ligada ao hidroxitirosol e ao tirosol não é mediada pela atividade de liberação de H_2O_2 (Fabiani et al., 2009b).

Somado a isso, os compostos fenólicos possuem potentes capacidades antioxidantes e anti-inflamatórias, além dos efeitos anticarcinogênicos utilizando a linhagem celular HL60, tratadas com diferentes componentes do azeite para avaliar as propriedades antitumorígenica dos fenóis na proliferação, apoptose e diferenciação. Sugere-se que o hidroxitirosol e outros compostos fenólicos do azeite possuem propriedades anti-iniciação e antipromoção/progressão da carcinogênese. Enquanto o efeito anti-iniciação consiste na prevenção do dano oxidativo ao DNA e é mediado pela capacidade antioxidante dos fenóis exercida em baixas concentrações, e o efeito antipromoção/progressão depende da capacidade dos fenóis em inibir a proliferação e induzir apoptose e diferenciação em células tumorais em alta concentração (Fabiani e Morozzi, 2010).

O oleocantal foi utilizado em um ensaio *in vitro* utilizando diferentes linhagens celulares, entre elas a BxPC-3, um modelo celular de câncer de pâncreas humano usada no estudo de adenocarcinomas e seus tratamentos. Os dados revelam que o oleocantal induziu uma perda de adesão celular em 30 minutos após o tratamento e resultou em 100% de inviabilidade em todas as linhas de células cancerosas após 24 horas de tratamento. Isso sugere que o mecanismo pelo qual oleocantal induz seletivamente e rapidamente a morte celular em células cancerosas, sem ser citotóxico para células não cancerosas, é por meio da LMP, o que representa uma nova estratégia terapêutica para o tratamento de um grande número de tipos de câncer, em que os lisossomos são aumentados e mais sensíveis aos agentes lisosomotrópicos (LeGendre, Breslin & Foster, 2015).

A citotoxicidade *in vitro* de nove compostos fenólicos do azeite de oliva foram avaliadas em linhagens celulares derivadas de tecidos da cavidade oral, incluindo fibroblastos gengivais GN61 normais, células epiteliais gengivais S-G não tumorigênicas imortalizadas e células HSG1 malignas derivadas da glândula salivar. Para todos os tipos de células, a sequência de aumento da citotoxicidade foi: oleuropeína aglicona > oleuropeína glicosídeo, ácido caféico > o-ácido cumárico > ácido cinâmico > tirosol, ácido singárico, ácido protocatecuico, ácido vanílico. Os resultados demonstraram que os fenólicos do azeite, mesmo em altas concentrações, parecem não exercer efeitos citotóxicos nas células derivadas da mucosa bucal, apesar disso, as atividades de prevenção de tumor dos fenólicos do azeite de oliva não foram totalmente demonstradas (Babich & Visioli, 2003).

A potencial atividade protetora de diferentes fenóis do azeite de oliva sobre o dano oxidativo ao DNA induzido por H₂O₂ ou por células monocíticas ativadas por forbol-miristato-acetato (PMA) demonstrou uma potente atividade preventiva de danos ao DNA dos fenóis do azeite, fornecendo novas evidências para apoiar um possível papel desses compostos na prevenção do câncer. Além disso, os resultados obtidos com a água de vegetação sugeriram que este subproduto industrial pode ser um material abundante e barato para a obtenção de compostos fenólicos bioativos (Fabiani et al., 2008b).

Os efeitos do extrato de folha de oliveira e da oleuropeína, na toxicidade induzida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) em células de feocromocitoma adrenal de rato, PC12, mostraram que a 6-OHDA pode diminuir a viabilidade das células, em contrapartida, o tratamento das células com efeitos do extrato de folha de oliveira (400 e 600 µg/mL) e oleuropeína (20 e 25 µg/mL) puderam diminuir o dano celular e reduzir os marcadores bioquímicos de morte celular, sugerindo, assim, que o extrato e a oleuropeína possuem efeitos antioxidantes protetores contra o dano às células PC12 induzido por 6-OHDA (Pasban-Alliabadi et al., 2013).

Os efeitos do extrato fenólico de azeite virgem foram investigados em células HeLa para avaliar o estresse oxidativo e observou-se que o extrato foi capaz de inibir o dano ao DNA nuclear em condições de estresse, enquanto o DNA mitocondrial não foi afetado, sugerindo o potencial efeito protetor contra danos ao DNA nuclear (Erol, Arda, Erdem, 2012). Além disso, já foi avaliada a atividade anticâncer *in vitro* dos extratos UFOP e FOP em células HeLa, mas observaram que tais extratos não exerceram atividade. Ainda há a atividade anticâncer *in vitro* de UFOP e FOP em diferentes linhagens celulares, entre elas, células A549 e HFB4, modelo de câncer de pulmão e melanócito humano normal, respectivamente. O efeito antioxidante e anticâncer dos extratos foram avaliados, porém ambos os extratos não exerceram atividade contra as células A549 e HFB4 (Mahmoud et al., 2018).

5. Considerações Finais

Os compostos fenólicos de produtos da oliveira podem exercer efeitos de inibição da gênese tumoral, como a reparação e a proteção contra danos do estresse oxidativo e da inflamação crônica, e dessa maneira, podem auxiliar na redução do risco de câncer, postergando o desenvolvimento, a progressão ou recorrência de diversos tipos de tumores.

A análise dos estudos pré-clínicos, *in vitro* e *in vivo*, demonstra potencial antitumoral dos compostos fenólicos da oliveira por apresentarem atividade anticâncer por meio da diminuição do crescimento e da viabilidade celular, inibição da proliferação, migração e invasão celular, modulação nas fases do ciclo celular e indução da apoptoses em diferentes modelos tumorais indicando potenciais atividades quimiopreventiva e quimiossensibilizante.

Sendo assim, este estudo contribuiu para indicar perspectivas de atuação terapêutica dos compostos fenólicos da oliveira, incluindo o azeite, a azeitona e os resíduos e subprodutos da olivicultura, embora exista a necessidade de mais intervenções em modelo animal que precedam ensaios clínicos randomizados para concluir que há ação anticâncer, bem como permitir a melhor compreensão dessa ação. Por fim, ressalta-se a necessidade de continuidade das pesquisas para elucidar a

temática e estabelecer novos horizontes sobre os efeitos dos compostos fenólicos da oliveira na prevenção, controle e tratamento do câncer.

Referências

- Aleksandrova, K., Koelman, L., & Rodrigues, C. E. (2021). Dietary patterns and biomarkers of oxidative stress and inflammation: A systematic review of observational and intervention studies. *Redox Biology*, *xxxx*, 101869. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101869>
- American Cancer Society. (2021). American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2021. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 13–15. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>
- Amiot, M. J. (2014). Olive oil and health effects: From epidemiological studies to the molecular mechanisms of phenolic fraction. *OCL - Oilseeds and fats*, *21*(5). <https://doi.org/10.1051/ocl/2014029>
- Babich, H., & Visioli, F. (2003). In vitro cytotoxicity to human cells in culture of some phenolics from olive oil. *Il Farmaco*, *58*(5), 403–407. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(03\)00048-X](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(03)00048-X)
- Baci, D., Gallazzi, M., Cascini, C., Tramacere, M., De Stefano, D., Bruno, A., & Albini, A. (2019). Downregulation of pro-inflammatory and pro-angiogenic pathways in prostate cancer cells by a polyphenol-rich extract from olive mill wastewater. *International journal of molecular sciences*, *20*(2), 307. <https://doi.org/10.3390/ijms20020307>
- Bassani, B., Rossi, T., De Stefano, D., Pizzichini, D., Corradino, P., Macrì, N., & Bruno, A. (2016). Potential chemopreventive activities of a polyphenol rich purified extract from olive mill wastewater on colon cancer cells. *Journal of Functional Foods*, *27*, 236–248. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.09.009>
- Borja, R., Raposo, F., & Rincón, B. (2006). Treatment technologies of liquid and solid wastes from two-phase olive oil mills. *Grasas y Aceites*, *57*(1), 32–46. <https://doi.org/10.3989/gya.2006.v57.i1.20>
- Boskou, D. (2008). Phenolic Compounds in Olives and Olive Oil. In *Olive Oil* (p. 11–44). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420059946.ch3>
- Boss, A., Bishop, K. S., Marlow, G., Barnett, M. P. G., & Ferguson, L. R. (2016). Evidence to support the anti-cancer effect of olive leaf extract and future directions. *Nutrients*, *8*(8). <https://doi.org/10.3390/nu8080513>
- Briante, R., Patumi, M., Terenziani, S., Bismuto, E., Febbraio, F., & Nucci, R. (2002). Olea europaea L. leaf extract and derivatives: Antioxidant properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *50*(17), 4934–4940. <https://doi.org/10.1021/jf025540p>
- Bulotta, S., Oliverio, M., Russo, D., & Procopio, A. (2013). Biological Activity of Oleuropein and its Derivatives. In *Natural Products* (p. 3605–3638). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_156
- Busnena, B. A., Foudah, A. I., Melancon, T., & El Sayed, K. A. (2013). Olive secoiridoids and semisynthetic bioisostere analogues for the control of metastatic breast cancer. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *21*(7), 2117–2127. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.12.050>
- Choudhari, A. S., Mandave, P. C., Deshpande, M., Ranjekar, P., & Prakash, O. (2020). Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. *Frontiers in Pharmacology*, *10*(January), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01614>
- Cicerale, S., Conlan, X. A., Sinclair, A. J., & Keast, R. S. J. (2009). Chemistry and health of olive oil phenolics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *49*(3), 218–236. <https://doi.org/10.1080/10408390701856223>
- Cicerale, S., Lucas, L., & Keast, R. (2010). Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. *International Journal of Molecular Sciences*, *11*(2), 458–479. <https://doi.org/10.3390/ijms11020458>
- Corona, G., Deiana, M., Incani, A., Vauzour, D., Dessì, M. A., & Spencer, J. P. (2009). Hydroxytyrosol inhibits the proliferation of human colon adenocarcinoma cells through inhibition of ERK1/2 and cyclin D1. *Molecular nutrition & food research*, *53*(7), 897–903. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800269>
- Cusimano, A., Balasus, D., Azzolina, A., Augello, G., Emma, M. R., Di Sano, C., & Cervello, M. (2017). Oleocanthal exerts antitumor effects on human liver and colon cancer cells through ROS generation. *International journal of oncology*, *51*(2), 533–544. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4049>
- Della Ragione, F., Cucciolla, V., Borriello, A., Della Pietra, V., Pontoni, G., Racioppi, L., & Zappia, V. (2000). Hydroxytyrosol, a natural molecule occurring in olive oil, induces cytochrome c-dependent apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *278*(3), 733–739. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3875>
- Diez-Bello, R., Jardín, I., Lopez, J. J., El Haouari, M., Ortega-Vidal, J., Altarejos, J., & Rosado, J. A. (2019). (–)-Oleocanthal inhibits proliferation and migration by modulating Ca²⁺ entry through TRPC6 in breast cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, *1866*(3), 474–485. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.010>
- Di Francesco, A., Falconi, A., Di Germanio, C., Di Bonaventura, M. V. M., Costa, A., Caramuta, S., & D’Addario, C. (2014). Extravirgin olive oil up-regulates CB1 tumor suppressor gene in human colon cancer cells and in rat colon via epigenetic mechanisms. *The Journal of nutritional biochemistry*, *26*(3), 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.10.013>
- Elnagar, A. Y., Sylvester, P. W., & El Sayed, K. A. (2011). (–)-Oleocanthal as a c-Met inhibitor for the control of metastatic breast and prostate cancers. *Planta medica*, *77*(10), 1013–1019. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270724>

- Erol, Ö., Arda, N., & Erdem, G. (2012). Phenols of virgin olive oil protects nuclear DNA against oxidative damage in HeLa cells. *Food and chemical toxicology*, 50(10), 3475-3479. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.048>
- Fabiani, R. (2016). Anti-cancer properties of olive oil secoiridoid phenols: A systematic review of: In vivo studies. *Food and Function*, 7(10), 4145–4159. <https://doi.org/10.1039/c6fo00958a>
- Fabiani, R., & Morozzi, G. (2010). Anticarcinogenic properties of olive oil phenols: effects on proliferation, apoptosis and differentiation. In *Olives and olive oil in health and disease prevention* (pp. 981-988). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374420-3.00105-4>
- Fabiani, R., Fuccelli, R., Pieravanti, F., De Bartolomeo, A., & Morozzi, G. (2009a). Production of hydrogen peroxide is responsible for the induction of apoptosis by hydroxytyrosol on HL60 cells. *Molecular nutrition & food research*, 53(7), 887-896. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800376>
- Fabiani, R., Rosignoli, P., De Bartolomeo, A., Fuccelli, R., & Morozzi, G. (2008a). Inhibition of cell cycle progression by hydroxytyrosol is associated with upregulation of cyclin-dependent protein kinase inhibitors p21WAF1/Cip1 and p27Kip1 and with induction of differentiation in HL60 cells. *The Journal of nutrition*, 138(1), 42-48. <https://doi.org/10.1093/jn/138.1.42>
- Fabiani, R., Rosignoli, P., De Bartolomeo, A., Fuccelli, R., Servili, M., Montedoro, G. F., & Morozzi, G. (2008b). Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *The Journal of Nutrition*, 138(8), 1411-1416. <https://doi.org/10.1093/jn/138.8.1411>
- Fabiani, R., Rosignoli, P., Fuccelli, R., Pieravanti, F., De Bartolomeo, A., & Morozzi, G. (2009b). Involvement of hydrogen peroxide formation on apoptosis induction by olive oil phenolic compounds. *Czech J. Food Sci*, 27, S197-S199. <https://www.agriculturejournals.cz/publicFiles/07747.pdf>
- Femia, A. P., Dolara, P., Servili, M., Esposito, S., Taticchi, A., Urbani, S., & Cademi, G. (2008). No effects of olive oils with different phenolic content compared to corn oil on 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats. *European journal of nutrition*, 47(6), 329. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0731-x>
- Fernandes, J., Fialho, M., Santos, R., Peixoto-Plácido, C., Madeira, T., Sousa-Santos, N., Virgolino, A., Santos, O., & Vaz Carneiro, A. (2020). Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. *Nutrition*, 69. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110559>
- Flaminii, F., Di Mattia, C. D., Difonzo, G., Neri, L., Faieta, M., Caponio, F., & Pittia, P. (2019). From by-product to food ingredient: evaluation of compositional and technological properties of olive-leaf phenolic extracts. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(14), 6620–6627. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9949>
- Francisco, V., Ruiz-Fernández, C., Lahera, V., Lago, F., Pino, J., Skaltsounis, L., Gualillo, O. (2019). Natural Molecules for Healthy Lifestyles: Oleocanthal from Extra Virgin Olive Oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(14), 3845–3853. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06723>
- Galanakis, C. M. (2012). Recovery of high added-value components from food wastes: Conventional, emerging technologies and commercialized applications. *Trends in Food Science and Technology*, 26(2), 68–87. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2012.03.003>
- García-Villalba, R., Carrasco-Pancorbo, A., Oliveras-Ferraro, C., Vázquez-Martín, A., Menéndez, J. A., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutiérrez, A. (2010). Characterization and quantification of phenolic compounds of extra-virgin olive oils with anticancer properties by a rapid and resolutive LC-ESI-TOF MS method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(2), 416-429. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.06.021>
- García-Villalba, R., Carrasco-Pancorbo, A., Oliveras-Ferraro, C., Menéndez, J. A., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutiérrez, A. (2012). Uptake and metabolism of olive oil polyphenols in human breast cancer cells using nano-liquid chromatography coupled to electrospray ionization–time of flight-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 898, 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.04.021>
- Giovannini, C., Straface, E., Modesti, D., Coni, E., Cantafora, A., De Vincenzi, M., & Masella, R. (1999). Tyrosol, the major olive oil biophenol, protects against oxidized-LDL-induced injury in Caco-2 cells. *The Journal of nutrition*, 129(7), 1269-1277. <https://doi.org/10.1093/jn/129.7.1269>
- Goldsmith, C. D., Vuong, Q. V., Sadeqzadeh, E., Stathopoulos, C. E., Roach, P. D., & Scarlett, C. J. (2015). Phytochemical properties and anti-proliferative activity of *Olea europaea* L. leaf extracts against pancreatic cancer cells. *Molecules*, 20(7), 12992–13004. <https://doi.org/10.3390/molecules200712992>
- Goya, L., Mateos, R., & Bravo, L. (2007). Effect of the olive oil phenol hydroxytyrosol on human hepatoma HepG2 cells. *European Journal of Nutrition*, 46(2), 70-78. <https://doi.org/10.1007/s00394-006-0633-8>
- Goya, L., Mateos, R., Ramos, S., & Bravo, L. (2010). Uptake, Metabolism and Biological Effect of the Olive Oil Phenol Hydroxytyrosol in Human HepG2 Cells. In *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention* (pp. 1157-1165). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374420-3.00127-3>
- Granados-Principal, S., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, C., Camacho-Corencia, P., Sanchez-Rovira, P., Vera-Ramirez, L., & Ramirez-Tortosa, M. (2011). Hydroxytyrosol inhibits growth and cell proliferation and promotes high expression of sfrp4 in rat mammary tumours. *Molecular nutrition & food research*, 55(S1), S117-S126. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000220>
- Han, J., Talorete, T. P., Yamada, P., & Isoda, H. (2009). Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology*, 59(1), 45-53. <https://doi.org/10.1007/s10616-009-9191-2>
- Hashim, Y. Z. Y., Rowland, I. R., McGlynn, H., Servili, M., Selvaggini, R., Taticchi, A., & Gill, C. I. (2008). Inhibitory effects of olive oil phenolics on invasion in human colon adenocarcinoma cells in vitro. *International journal of cancer*, 122(3), 495-500. <https://doi.org/10.1002/ijc.23148>
- Hassan, Z. K., Elamin, M. H., Omer, S. A., Daghestani, M. H., Al-Olayan, E. S., Elobeid, M. A., & Virk, P. (2013). Oleuropein induces apoptosis via the p53 pathway in breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(11), 6739-6742. <http://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.11.6739>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2020). *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer*. 6ª edição revista e atualizada. Rio de Janeiro, Brasil: INCA. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>

- International Olive Council – IOC (2021). Designations and definitions of olive oils. <https://www.internationaloliveoil.org/olive-world/olive-oil/>
- Jimenez-Lopez, C., Carpena, M., Lourenço-Lopes, C., Gallardo-Gomez, M., Lorenzo, J. M., Barba, F. J., & Simal-Gandara, J. (2020). *Bioactive Compounds and Quality of Extra Virgin Olive Oil. Foods*, 9(8), 1014. <https://doi.org/10.3390/foods9081014>
- Khanal, P., Oh, W. K., Yun, H. J., Namgoong, G. M., Ahn, S. G., Kwon, S. M., & Choi, H. S. (2011). p-HPEA-EDA, a phenolic compound of virgin olive oil, activates AMP-activated protein kinase to inhibit carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 32(4), 545-553. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr001>
- Kouka, P., Tsakiri, G., Tzortzi, D., Dimopoulou, S., Sarikaki, G., Stathopoulos, P., Kouretas, D. (2019). The polyphenolic composition of extracts derived from different Greek extra virgin olive oils is correlated with their antioxidant potency. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2019/1870965>
- LeGendre, O., Breslin, P. A., & Foster, D. A. (2015). (-)-Oleocanthal rapidly and selectively induces cancer cell death via lysosomal membrane permeabilization. *Molecular & cellular oncology*, 2(4), e1006077. <https://doi.org/10.1080/23723556.2015.1006077>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Liu, L., Ahn, K. S., Shanmugam, M. K., Wang, H., Shen, H., Arfuso, F., & Tang, F. R. (2019). Oleuropein induces apoptosis via abrogating NF-κB activation cascade in estrogen receptor–negative breast cancer cells. *Journal of cellular biochemistry*, 120(3), 4504–4513. <https://doi.org/10.1002/jcb.27738>
- Lopez de las Hazas, M. C., Pinol, C., Macià, A., & Motilva, M. J. (2017). Hydroxytyrosol and the colonic metabolites derived from virgin olive oil intake induce cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(31), 6467–6476. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04933>
- Lozano-Sanchez, J., Segura-Carretero, A., Menendez, J. A., Oliveras-Ferraro, C., Cerretani, L., & Fernandez-Gutierrez, A. (2010). Prediction of extra virgin olive oil varieties through their phenolic profile. Potential cytotoxic activity against human breast cancer cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(18), 9942–9955. <https://doi.org/10.1021/jf101502q>
- Macaluso, M., Bianchi, A., Sanmartin, C., Taglieri, I., Venturi, F., Testai, L. & Zinnai, A. (2020). By-Products from Winemaking and Olive Mill Value Chains for the Enrichment of Refined Olive Oil: *Technological Challenges and Nutraceutical Features*. *Foods*, 9(10), 1390. <https://doi.org/10.3390/foods9101390>
- Mahmoud, A. E., Fathy, S. A., Ali, M. M., Ezz, M. K., & Mohammed, A. T. (2018). Antioxidant and anticancer efficacy of therapeutic bioactive compounds from fermented olive waste. *Grasas y Aceites*, 69(3), 266. <https://doi.org/10.3989/gya.0230181>
- Manna, C., Galletti, P., Cucciolla, V., Moltedo, O., Leone, A., & Zappia, V. (1997). The protective effect of the olive oil polyphenol (3, 4-Dihydroxyphenyl)-ethanol counteracts reactive oxygen metabolite–induced cytotoxicity in Caco-2 cells. *The Journal of nutrition*, 127(2), 286–292. <https://doi.org/10.1093/jn/127.2.286>
- Marković, A. K., Torić, J., Barbarić, M., & Brala, C. J. (2019). Hydroxytyrosol, tyrosol and derivatives and their potential effects on human health. *Molecules*, 24(10). <https://doi.org/10.3390/molecules24102001>
- Martín, M. A., Ramos, S., Granado-Serrano, A. B., Rodríguez-Ramiro, I., Trujillo, M., Bravo, L., & Goya, L. (2010). Hydroxytyrosol induces antioxidant/detoxifying enzymes and Nrf2 translocation via extracellular regulated kinases and phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B pathways in HepG2 cells. *Molecular nutrition & food research*, 54(7), 956–966. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900159>
- Medeiros, R. M. L., Villa, F., Silva, D. F., & Júlio, L. R. C. (2016). Destinação e Reaproveitamento de Subprodutos da Extração Olivícola. *Scientia Agraria Paranaensis*, 15(2), 100–108. <https://doi.org/10.18188/1983-1471/sap.v15n2p100-108>
- Menendez, J. A., Vazquez-Martin, A., Colomer, R., Brunet, J., Carrasco-Pancorbo, A., Garcia-Villalba, R., & Segura-Carretero, A. (2007). Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin™) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC cancer*, 7(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-80>
- Menendez, J. A., Vazquez-Martin, A., Garcia-Villalba, R., Carrasco-Pancorbo, A., Oliveras-Ferraro, C., Fernandez-Gutierrez, A., & Segura-Carretero, A. (2008b). Anti-HER2 (erb B-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO). *Bmc Cancer*, 8(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-377>
- Menendez, J. A., Vazquez-Martin, A., Oliveras-Ferraro, C., Garcia-Villalba, R., Carrasco-Pancorbo, A., Fernandez-Gutierrez, A., & Segura-Carretero, A. (2008a). Analyzing effects of extra-virgin olive oil polyphenols on breast cancer-associated fatty acid synthase protein expression using reverse-phase protein microarrays. *International journal of molecular medicine*, 22(4), 433–439. https://doi.org/10.3892/ijmm_00000039
- Menendez, J. A., Vazquez-Martin, A., Oliveras-Ferraro, C., Garcia-Villalba, R., Carrasco-Pancorbo, A., Fernandez-Gutierrez, A., & Segura-Carretero, A. (2009). Extra-virgin olive oil polyphenols inhibit HER2 (erbB-2)-induced malignant transformation in human breast epithelial cells: relationship between the chemical structures of extra-virgin olive oil secoiridoids and lignans and their inhibitory activities on the tyrosine kinase activity of HER2. *International journal of oncology*, 34(1), 43–51. https://doi.org/10.3892/ijo_00000127
- Nunes, M. A., Pimentel, F. B., Costa, A. S. G., Alves, R. C., & Oliveira, M. B. P. P. (2016). Olive by-products for functional and food applications: Challenging opportunities to face environmental constraints. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 35, 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2016.04.016>
- Pampaloni, B., Mavilia, C., Fabbri, S., Romani, A., Ieri, F., Tanini, A., & Brandi, M. L. (2014). In vitro effects of extracts of extra virgin olive oil on human colon cancer cells. *Nutrition and cancer*, 66(7), 1228–1236. <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.951727>

- Pasban-Aliabadi, H., Esmaceli-Mahani, S., Sheibani, V., Abbasnejad, M., Mehdizadeh, A., & Yaghoobi, M. M. (2013). Inhibition of 6-hydroxydopamine-induced PC12 cell apoptosis by olive (*Olea europaea* L.) leaf extract is performed by its main component oleuropein. *Rejuvenation research*, 16(2), 134-142. <https://doi.org/10.1089/rej.2012.1384>
- Pereira, P. C., Vicente, A. F., Cabrita, A. S., & Mesquita, M. F. (2009). The influence of olive oil on Sprague Dawley rats DMBA-induced mammary tumors. *International Journal of Cancer Research (USA)*, 5(4), 144-152. <https://doi.org/10.3923/ijcr.2009.144.152>
- Quiles, J. L., Farquharson, A. J., Simpson, D. K., Grant, I., & Wahle, K. W. (2002). Olive oil phenolics: effects on DNA oxidation and redox enzyme mRNA in prostate cells. *British Journal of Nutrition*, 88(3), 225-234. <https://doi.org/10.1079/BJN2002620>
- Ramos, P., Santos, S. A., Guerra, Â. R., Guerreiro, O., Felício, L., Jerónimo, E., & Duarte, M. (2013). Valorization of olive mill residues: Antioxidant and breast cancer antiproliferative activities of hydroxytyrosol-rich extracts derived from olive oil by-products. *Industrial Crops and Products*, 46, 359-368. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.02.020>
- Reboredo-Rodríguez, P., González-Barreiro, C., Cancho-Grande, B., Forbes-Hernández, T. Y., Gasparini, M., Afrin, S., & Battino, M. (2018). Characterization of phenolic extracts from Brava extra virgin olive oils and their cytotoxic effects on MCF-7 breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, 119, 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.05.026>
- Romani, A., Ieri, F., Urciuoli, S., Noce, A., Marrone, G., Nediani, C., & Bernini, R. (2019). Health effects of phenolic compounds found in extra-virgin olive oil, by-products, and leaf of *Olea europaea* L. *Nutrients*, 11(8), 1776. <https://doi.org/10.3390/nu11081776>
- Ruzzolini, J., Peppicelli, S., Andreucci, E., Bianchini, F., Scardigli, A., Romani, A., la Marca, G., Nediani, C., & Calorini, L. (2018). Oleuropein, the Main Polyphenol of *Olea europaea* Leaf Extract, Has an Anti-Cancer Effect on Human BRAF Melanoma Cells and Potentiates the Cytotoxicity of Current Chemotherapies. *Nutrients*, 10(12), 1950. <https://doi.org/10.3390/nu10121950>
- Seyedsadjadi N, Grant R. (2020). The Potential Benefit of Monitoring Oxidative Stress and Inflammation in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Antioxidants (Basel)*, 10(1):15. 10.3390/antiox10010015. PMID: 33375428.
- Tsimidou, M. Z., & Papoti, V. T. (2010). Bioactive Ingredients in Olive Leaves. Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention. *Elsevier Inc.* <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374420-3.00039-5>
- Uylaşer, V., & Yildiz, G. (2014). The Historical Development and Nutritional Importance of Olive and Olive Oil Constituted an Important Part of the Mediterranean Diet. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(8), 1092–1101. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.626874>
- Virruso, C., Accardi, G., Colonna-Romano, G., Candore, G., Vasto, S., & Caruso, C. (2014). Nutraceutical properties of extra-virgin olive oil: A natural remedy for age-related disease? *Rejuvenation Research*, 17(2), 217–220. <https://doi.org/10.1089/rej.2013.1532>
- Visioli, F., & Bernardini, E. (2012). Extra-Virgin Olive Oil-Healthful Properties of its Phenolic Constituents. *Recent Advances in Polyphenol Research*, Volume 3, 3, 223–248. <https://doi.org/10.1002/9781118299753.ch10>
- Wrege, M. S., Coutinho, E. F., Pantano, A. P., & Jorge, R. O. (2015). Distribuição potencial de oliveiras no Brasil e no mundo. *Revista Brasileira de Fruticultura*, 37(3), 656-666. <https://doi.org/10.1590/0100-2945-174/14>
- Zeb, A., & Murkovic, M. (2011). Olive (*Olea europaea* L.) Seeds, From Chemistry to Health Benefits. *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*, 847–853. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375688-6.10100-8>