
DIM (3,3 DI-INDOL-METANO)



Ação anti-inflamatória e antioxidante

Atividade anticarcinogênica

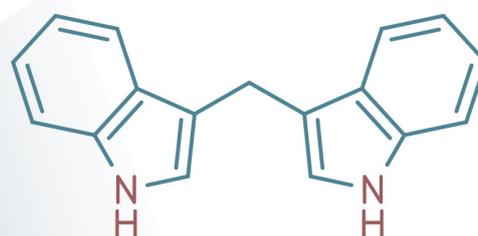
Modulador do metabolismo do estrogênio

DIM (3,3 DI-INDOL-METANO)

■ O QUE É?

3,3 Di-Indol-Metano (DIM) é um composto formado naturalmente a partir da digestão de vegetais da família Brassicaceae como, por exemplo, repolho, brócolis, couve-flor, couve de Bruxelas e couve. Estes vegetais são ricos em glucosinolatos (glucobrassicina), que quando mastigados ou cortados sofrem a ação da enzima vegetal mirosinase, resultando na hidrólise e formação de indol-3-carbinol (I3C), composto bioativo e altamente reativo. Em condições ácidas, o I3C é convertido em DIM, seu principal metabólito ativo que, por sua vez, possui maior estabilidade e potência quando comparado ao seu precursor.

Estudos vêm demonstrando o potencial anti-inflamatório e antioxidante do DIM, bem como seus efeitos sobre o metabolismo do estrogênio e a modulação de diferentes vias de sinalização celular com atividade anticarcinogênica. Desta forma, evidências sugerem que a suplementação com DIM pode contribuir para a prevenção e tratamento de diferentes tipos de câncer.^{1,2}



3,3 DI-INDOL-METANO



■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

O potencial terapêutico de compostos naturais vem sendo amplamente estudado por milhares de anos. Em particular, os metabólitos oriundos da digestão de vegetais da família Brassicaceae têm sido estudados devido às suas propriedades detoxificante, antioxidante e anticarcinogênicas. O DIM, metabólito ativo mais predominante, promove a detoxificação celular a partir da ativação de diferentes vias de sinalização. Estudos demonstram que DIM pode se ligar aos receptores aril hidrocarboneto (AhR), que atuam como fatores de transcrição modulando a expressão gênica de enzimas detoxificantes. Assim, a ativação destes receptores a partir da suplementação com DIM aumenta a expressão da família de enzimas do citocromo P450 (CYP450), favorecendo a detoxificação hepática. Ainda, a ativação dos receptores AhR resulta em um efeito antioxidante mediado pela ativação do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2). O Nrf2, além de estar envolvido na regulação do equilíbrio redox e na resposta antioxidante nas células, também modula a expressão de diversos genes citoprotetores, os quais estão associados com a neutralização e detoxificação de metabólitos endógenos e toxinas ambientais.^{1,3}

DIM também atua na modulação de diferentes processos envolvidos no desenvolvimento e progressão de tumores. Através da ativação dos receptores AhR, das vias de sinalização mediadas por Nrf2 e do consequente aumento da detoxificação celular, o DIM atenua processos inflamatórios, inibindo o desenvolvimento de eventos promotores (iniciadores) de carcinogênese.

Estudos têm demonstrado que o DIM inibe a enzima ciclooxigenase-2 (COX-2, envolvida na inflamação), assim como inibe a expressão de genes envolvidos na angiogênese tumoral. Além disso, o DIM interfere na fosforilação do fator de transcrição

FOXO3a e modula a atividade da Akt (proteína quinase B) através da interferência nas vias PI3K, mTOR e NF-κB. A Akt, é uma proteína importante para a sobrevivência de células tumorais e cuja expressão encontra-se aumentada no câncer, regulando diferentes vias de sinalização que promovem a proliferação, migração e morte celular. Assim, a suplementação com DIM pode contribuir para o tratamento do câncer, diminuindo a evolução do tumor e, possivelmente, a metástase.^{1,2}

Adicionalmente, o aumento da expressão das enzimas da família CYP450 induzido pelo DIM resulta na modulação dos níveis de estrogênio, uma vez que esta família de enzimas (em particular CYP1A1 e CYP3A4) promove a conversão de estronas (17β-estradiol) a hidroxiestronas. A suplementação com DIM favorece a conversão do estrogênio em 2-hidroxiestrona (2OHE1), ao invés da conversão em 4OHE1 e 16α-OHE1. O metabólito 2OHE1 apresenta efeito protetor contra o câncer, enquanto 4OHE1 e 16α-OHE1 estão associados à promoção e proliferação de tumores dependentes de estrogênio. Ainda, apesar de não estar completamente elucidado, o DIM modula a atividade dos receptores de estrogênio do tipo α, que também influenciam na proliferação de células tumorais.^{1,4,5}

Por fim, estudos demonstram o efeito antagonista do DIM nos receptores androgênicos (AR), diminuindo a expressão e impedindo a translocação destes receptores para o núcleo após a associação com andrógenos. Como consequência, a suplementação com DIM resulta na modulação da expressão do antígeno prostático específico (PSA), que além de ser um importante marcador bioquímico, também está associado à progressão e ao prognóstico do câncer de próstata.⁶⁻⁸

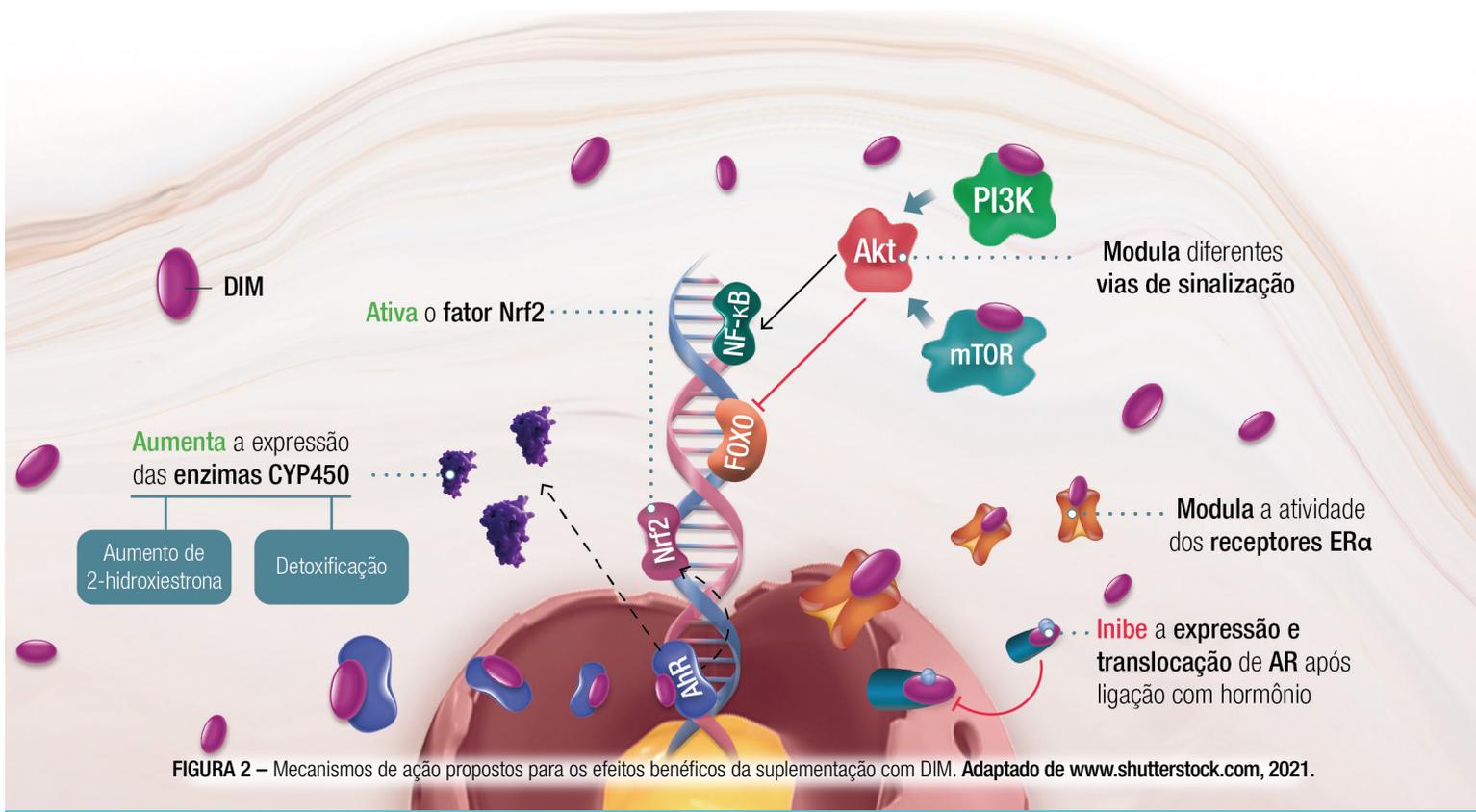


FIGURA 2 – Mecanismos de ação propostos para os efeitos benéficos da suplementação com DIM. Adaptado de www.shutterstock.com, 2021.

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

■ CÂNCER DE MAMA

Devido à sua atividade na modulação do metabolismo do estrogênio, o DIM tem sido estudado como um composto promissor no tratamento do câncer de mama. Através de um estudo duplo-cego, 98 mulheres (idade superior a 18 anos) foram distribuídas aleatoriamente para receber por 12 meses DIM (150 mg, duas vezes ao dia, por via oral) ou placebo como terapia adjuvante ao tamoxifeno para o tratamento do câncer de mama. O estudo demonstrou um aumento significativo na razão 20HE1/16 α -OHE1 para o grupo tratado com DIM quando comparado com o grupo tratado com placebo, confirmando o efeito modulador no metabolismo do estrogênio associado a este composto. Ainda, o grupo tratado com DIM apresentou maiores níveis da proteína globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). A desregulação desta globulina está associada ao risco e prognóstico do câncer de mama, e alguns estudos pré-clínicos demonstram que a SHBG induz a apoptose e inibe o crescimento de células tumorais. Assim, estes resultados sugerem que a suplementação com DIM pode acarretar em efeitos benéficos para o tratamento do câncer de mama.^{4,9}

■ CÂNCER DE PRÓSTATA

A eficácia terapêutica de DIM também tem sido avaliada para o tratamento do câncer de próstata, uma vez que este composto reduz os efeitos mediados pela ativação de receptores androgênicos. Em um estudo realizado com 45 pacientes com indicação para prostatectomia, DIM foi administrado pela via oral por 21 a 28 dias antecedendo a cirurgia. A administração de DIM (100 ou 200 mg, duas vezes ao dia) foi bem tolerada pelos pacientes e promoveu um aumento da razão 20HE1/16 α -OHE1 urinária, bem como resultou em um aumento nos níveis plasmáticos de DIM e no acúmulo do mesmo no tecido prostático de 7 pacientes. Adicionalmente, outro estudo demonstrou os efeitos da administração de DIM nos receptores AR, resultando na modulação dos níveis de PSA. Assim, estes resultados sugerem que a suplementação com DIM pode contribuir para o prognóstico e tratamento do câncer de próstata.^{6,10,11}

■ OUTRAS EVIDÊNCIAS

A incidência do câncer de tireoide é até cinco vezes mais alta em mulheres do que em homens, indicando um papel do estrogênio na patogênese desta doença. Uma vez que o DIM auxilia na modulação do metabolismo do estrogênio, um estudo avaliou os efeitos da suplementação com este composto em mulheres que apresentavam alterações nodulares, carcinomas ou aumento do tamanho da glândula da tireoide (bócio). A suplementação diária com 300 mg de DIM resultou na modulação do metabolismo do estrogênio, promovendo um aumento da razão 20HE1/16 α -OHE1 excretada na urina. Ainda, foi observado um aumento dos níveis de DIM no plasma, urina e tecido tireoidiano, indicando uma potencial atividade antiestrogênica do DIM, bem como ação local para prevenção e diminuição do risco de desenvolvimento do câncer da tireoide.¹²

Adicionalmente, a suplementação com DIM foi avaliada como terapia adjuvante para o tratamento da endometriose. Em um estudo realizado com 10 mulheres, a associação de DIM (100 mg, três vezes ao dia) com dienogeste resultou na redução da dor pélvica relacionada à endometriose. Tal efeito se manteve até o término do estudo em 75% das mulheres tratadas com esta associação. A redução da dor pélvica também foi observada para o grupo tratado apenas com dienogeste, no entanto, 50% das mulheres neste grupo apresentaram dor durante o período avaliado. Ainda, de acordo com outros estudos, o tratamento com dienogeste auxilia no alívio da dor apenas após 24 a 52 semanas de tratamento, enquanto a associação com DIM resultou em um efeito analgésico após as primeiras 8 semanas de tratamento. Além do alívio da dor, a associação de DIM e dienogeste diminuiu a duração dos episódios de sangramento quando comparados ao grupo tratado apenas com dienogeste. Assim, estes resultados sugerem o potencial efeito terapêutico de DIM como adjuvante no tratamento da endometriose.¹³

Estudos pré-clínicos também sugerem o potencial efeito anti-inflamatório de DIM no tratamento da dermatite atópica. Um estudo demonstrou a redução significativa do edema e do eritema em modelos animais após a administração com este composto. Adicionalmente, DIM reduziu a ativação do sistema imune a partir da regulação da diferenciação de células T.¹⁴

Ainda, um estudo pré-clínico demonstrou que a suplementação com DIM pode contribuir para o tratamento da obesidade através da inibição da adipogênese. Em animais submetidos a uma dieta rica em gorduras, o tratamento com DIM resultou na diminuição dos níveis plasmáticos de triglicérides, colesterol total e LDL. O mecanismo de ação pode estar associado à diminuição da expressão de genes envolvidos na adipogênese, como PPAR- γ , C/EBP α e USP2.¹⁵

OBSERVAÇÕES

A suplementação com DIM deve ser realizada com cautela se administrada concomitantemente a terapias hormonais ou fármacos que interfiram no metabolismo de hormônios.

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 100 mg, duas a três vezes ao dia

FORMAS FARMACÊUTICAS: cápsulas

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de outro profissional da saúde habilitado.

Informativo destinado a profissionais de saúde.



LITERATURAS CONSULTADAS

1. Thomson CA, Ho E, Strom MB. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane in breast cancer: Evidence from experimental and human studies. *Nutr Rev.* 2016;74(7):432-443. doi:10.1093/nutrit/nuw010
2. Popolo A, Pinto A, Daglia M, Nabavi SF, Farooqi AA, Rastrelli L. Two likely targets for the anti-cancer effect of indole derivatives from cruciferous vegetables: PI3K/Akt/mTOR signalling pathway and the aryl hydrocarbon receptor. *Semin Cancer Biol.* 2017;46(June):132-137. doi:10.1016/j.semcancer.2017.06.002
3. Da Silva Oliveira R, Melo Silva W, Joventino Prati W, et al. Ação Quimiopreventiva dos Fitoquímicos por meio da Regulação do Fator de Transcrição Nrf2: Revisão Integrativa da Literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2020;66(1). doi:10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n1.428
4. Thomson CA, Chow HHS, Wertheim BC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):97-107. doi:10.1007/s10549-017-4292-7
5. Amare DE. <p>Anti-Cancer and Other Biological Effects of a Dietary Compound 3,3'-Diindolylmethane Supplementation: A Systematic Review of Human Clinical Trials</p>. *Nutr Diet Suppl.* 2020;Volume 12:123-137. doi:10.2147/nds.s261577
6. Li Y, Sarkar FH. Role of BioResponse 3,3'-Diindolylmethane in the Treatment of Human Prostate Cancer: Clinical Experience. *Med Princ Pract.* 2016;25(2):11-17. doi:10.1159/000439307
7. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3, 3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am J Transl Res.* 2016;8(1):166-176.
8. Firestone GL, Sundar SN. Minireview: Modulation of hormone receptor signaling by dietary anticancer indoles. *Mol Endocrinol.* 2009;23(12):1940-1947. doi:10.1210/me.2009-0149
9. Catalano MG, Frairia R, Boccuzzi G, Fortunati N. Sex hormone-binding globulin antagonizes the anti-apoptotic effect of estradiol in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;230(1-2):31-37. doi:10.1016/j.mce.2004.11.005
10. Gee JR, Saltzstein DR, Messing E, et al. Phase Ib placebo-controlled, tissue biomarker trial of diindolylmethane (BR-DIMNG) in patients with prostate cancer who are undergoing prostatectomy. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(4):312-320. doi:10.1097/CEJ.0000000000000189
11. Heath EI, Heilbrun LK, Li J, et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'- diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. *Am J Transl Res.* 2010;2(4):402-411.
12. Rajoria S, Suriano R, Parmar PS, et al. 3,3'-diindolylmethane modulates estrogen metabolism in patients with thyroid proliferative disease: A pilot study. *Thyroid.* 2011;21(3):299-304. doi:10.1089/thy.2010.0245
13. Morales-Prieto DM, Herrmann J, Osterwald H, et al. Comparison of dienogest effects upon 3,3'-diindolylmethane supplementation in models of endometriosis and clinical cases. *Reprod Biol.* 2018;18(3):252-258. doi:10.1016/j.repbio.2018.07.002
14. Wu X, Liu J, Chen C, et al. 3,3'-Diindolylmethane alleviates acute atopic dermatitis by regulating T cell differentiation in a mouse model. *Mol Immunol.* 2020;(November 2019). doi:10.1016/j.molimm.2020.11.013
15. Yang H, Seo SG, Shin SH, et al. 3,3'-Diindolylmethane suppresses high-fat diet-induced obesity through inhibiting adipogenesis of pre-adipocytes by targeting USP2 activity. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(10):1-12. doi:10.1002/mnfr.201700119