



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO - UFOP
ESCOLA DE NUTRIÇÃO - ENUT
DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS



**REVISÃO DE ESTUDOS EM CÉLULAS PROVENIENTES DE CÂNCER DE MAMA
TRATADAS COM PRÓPOLIS OU SEUS DERIVADOS**

OURO PRETO - MG

2023

LUANA COUTINHO DIAS DE OLIVEIRA

**REVISÃO DE ESTUDOS EM CÉLULAS PROVENIENTES DE CÂNCER DE MAMA
TRATADAS COM PRÓPOLIS OU SEUS DERIVADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição, da Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP, como requisito parcial para formação e obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Sônia Maria de Figueiredo.

OURO PRETO - MG

2023



FOLHA DE APROVAÇÃO

Luana Coutinho Dias de Oliveira

REVISÃO DE ESTUDOS EM CÉLULAS PROVENIENTES DE CÂNCER DE MAMA TRATADAS COM PRÓPOLIS OU SEUS DERIVADOS

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista

Aprovada em 30 de março de 2023

Membros da banca

Doutora Sônia Maria de Figueiredo - Orientadora (DEALI/Escola de Nutrição)
Doutora Anelise Andrade de Souza - (DENCs/Escola de Nutrição)
Nutricionista/Mestranda Jussara Quintão Faria - (PPGSN - Escola de Nutrição)

Sônia Maria de Figueiredo, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 06/04/2023
Sônia Maria de Figueiredo



Documento assinado eletronicamente por **Sonia Maria de Figueiredo, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 20/04/2023, às 12:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0501913** e o código CRC **7D1C6F5B**.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida, por ter me guiado e me iluminado durante toda essa trajetória.

À minha família, por todo o incentivo, pelo amor incondicional e pelo encorajamento nos momentos mais difíceis. Em especial, meu avô Antônio e minha bisavó Maria Madalena que partiram durante essa trajetória, mas sei que sempre estiveram ao meu lado.

Aos meus amigos, pelo apoio e pelo companheirismo de sempre.

Ao Lui, pelo cuidado e pelo suporte em todos os momentos.

À minha orientadora, Sônia Figueiredo, pela disponibilidade em compartilhar os seus conhecimentos, pela paciência, pela gentileza e pelo carinho de sempre.

RESUMO

Introdução: Segundo dados elaborados pela IARC em 2022, o câncer de mama feminino é o mais incidente no mundo (2,3 milhões). Logo, este trabalho é uma oportunidade de aprofundar esse tema e a relação com o própolis. Produtos naturais, como a própolis, podem suportar tratamentos radioterápicos e quimioterápicos atuais, e provavelmente diminuir o tempo de tratamento, elevando sua eficiência devido ao efeito radioprotetor da própolis. **Objetivos:** Revisar estudos em células provenientes de câncer de mama tratadas com própolis ou seus derivados de 2013 a 2023. **Métodos:** Estudo de revisão de estudos com células de câncer de mama. Foram encontrados vinte e dois artigos, mas somente doze foram incluídos, pelo fato dos outros dez não abordarem diretamente o câncer de mama, que é o tema deste trabalho. **Resultados:** O modelo experimental de todos foram células de câncer de mama, os objetivos eram comparações de compostos químicos da própolis, testes sobre os compostos químicos da própolis ou o próprio própolis no tratamento do câncer de mama e avaliação da citotoxicidade de compostos químicos em células de câncer de mama. Os principais compostos utilizados nos estudos foram o ácido cafeico (AC) e éster fenetílico do ácido cafeico (CAPE). Os estudos possuem semelhanças com os efeitos benéficos dos compostos, em todos os estudos as células do câncer de mama são inibidas pela ação da própolis ou de seus compostos. Além disso, as células de câncer de mama eram semelhantes, porém há necessidade de mais estudos sobre o assunto com humanos. **Conclusão:** Percebe-se que, conforme os resultados encontrados nos artigos analisados nesse estudo, que a própolis ou seus derivados, possuem ações benéficas em estudos em células provenientes de câncer de mama.

Palavras-chaves: Câncer de mama; própolis, células, ácido cafeico, éster fenetílico do ácido cafeico.

ABSTRACT

Introduction: According to data prepared by IARC in 2022, female breast cancer is the most common cancer in the world (2.3 million). Therefore, this work is an opportunity to deepen this theme and the relationship with propolis. Natural products such as propolis can support current radiotherapeutic and chemotherapeutic treatments, and probably decrease the treatment time, increasing its efficiency due to the radioprotective effect of propolis. **Aims:** To review studies on breast cancer cells treated with propolis or its derivatives from 2013 to 2023. **Methods:** Review study of studies on breast cancer cells. Twenty-two articles were found, but only twelve were included, due to the fact that the other ten did not directly address breast cancer, which is the subject of this work. **Results:** The experimental model of all were breast cancer cells, the objectives were comparisons of chemical compounds of propolis, tests on the chemical compounds of propolis or propolis itself in the treatment of breast cancer, and evaluation of the cytotoxicity of chemical compounds in breast cancer cells. The main compounds used in the studies were caffeic acid (CA) and caffeic acid phenethyl ester (CAPE). The studies have similarities with the beneficial effects of the compounds, in all studies breast cancer cells are inhibited by the action of propolis or its compounds. In addition, the breast cancer cells were similar, but there is a need for further studies on the subject with humans. **Conclusion:** It can be seen that, according to the results found in the articles analyzed in this study, propolis or its derivatives have beneficial actions in studies on breast cancer cells.

Keywords: Breast cancer; propolis, cells, caffeic acid, caffeic acid phenethyl ester.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Artigos científicos na base de dados do PUBMED com as palavras-chave “câncer de mama” e “própolis.

LISTA DE ABREVIACES

IARC - International Agency for Research on Cancer.

INCA- Instituto Nacional de Câncer.

CAPE - ster fenetílico do ácido cafeico.

AC - cido cafeico.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. JUSTIFICATIVA	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO	12
4. OBJETIVOS	17
5. METODOLOGIA	18
6. RESULTADOS	19
7. DISCUSSÃO	30
8. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

1 – INTRODUÇÃO

O câncer é o nome de um conjunto de diversas doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado das células anormais. Essas células invadem tecidos e órgãos, além de terem capacidade de espalhar-se para outras partes do corpo, processo denominado metástase. O câncer tem como característica a perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras partes do corpo (INCA, 2020).

A formação do câncer, denominada carcinogênese ou oncogênese, ocorre gradativamente. Os efeitos acumulados de diferentes tipos de agentes cancerígenos são responsáveis pelo início, evolução e inibição do tumor. Logo, a formação do câncer determina-se por meio da exposição a esses agentes, por meio de características individuais que podem facilitar ou dificultar a instalação do dano celular. Por fim, essa formação é um processo composto por estágio de iniciação, estágio de promoção e estágio de progressão. (INCA, 2020).

O câncer pode surgir em qualquer parte do corpo, mas alguns órgãos são mais afetados do que outros, e cada órgão pode ser acometido por tipos diferenciados de tumor, mais agressivos ou menos agressivos. Por fim, os diversos tipos de câncer são classificados de acordo com a localização primária do tumor. Exemplo: colo do útero, mama e pulmão (INCA, 2020).

A estimativa mais recente de casos mundiais é de 2022, baseada nas estimativas do Global Cancer Observatory (Globocan), elaboradas pela International Agency for Research on Cancer (Iarc – 2020). Nela, foram constatados 19,3 milhões de casos de câncer. O câncer de mama feminino é o mais incidente no mundo (2,3 milhões), seguido pelo câncer de pulmão (2,2 milhões), câncer de cólon e reto (1,9 milhão) e câncer de próstata (1,4 milhão). Foram constatados 71.730 novos casos de câncer de próstata, sendo o mais incidente em homens, 21.970 novos casos de câncer de cólon e reto e 18.020 novos casos de câncer de traqueia, brônquio, 73.610 novos casos de câncer de mama feminino, 23.660 novos casos de câncer de cólon e reto e 17.010 novos casos de câncer de colo do útero, porém existem vários fatores de risco que podem estar envolvidos para o surgimento do câncer (INCA, 2022).

Os fatores de riscos que contribuem para o surgimento do câncer são os mesmos fatores que podem colaborar para outras patologias, dentre eles estão: tabagismo, obesidade, alcoolismo, exposição a radiações ionizantes, radiação solar, consumo de alimentos industrializados e alimentos ultraprocessados (ALMEIDA et al, 2017). Todavia, além dos fatores externos, também há os fatores internos, que são os genéticos, onde a predisposição coopera para o aparecimento do câncer (ALMEIDA et al, 2017, INCA, 2021).

Desde os tempos antigos, os médicos têm usado a própolis na medicina popular devido às suas muitas propriedades potentes. Foi demonstrado que a própolis possui um amplo espectro de propriedades biológicas, como atividades anticancerígenas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antibióticas e antifúngicas. Recentemente, a própolis está sendo amplamente utilizada em alimentos e bebidas em virtude da prevenção ou melhora de várias doenças, incluindo doenças cardíacas, diabetes, doenças inflamatórias e câncer. A própolis é uma substância natural e adesiva produzida pelas abelhas, *Apis mellifera*, coletando vários constituintes de exsudatos de árvores, brotos de folhas e outras partes das plantas. É composto principalmente de cera de abelha (20-30%) e resina (40-80%). Além disso, a própolis demonstrou conter mais de 300 compostos, como álcoois, ácidos e ésteres aromáticos, aldeídos, ácidos graxos, terpenoides, esteróides, carboidratos e, principalmente, flavonoides e ácidos fenólicos. (SEYHAN et al., 2018).

Devido ao rico conteúdo bioativo da própolis, ela encontrou um lugar para si como um agente promissor na pesquisa do câncer. Portanto, este trabalho apresenta a revisão de estudos sobre seus efeitos em células de câncer de mama, o câncer mais comum entre as mulheres.

2 - JUSTIFICATIVA

Ao observar o aumento dos casos de câncer a nível mundial, este trabalho justifica-se como uma oportunidade para aprofundar sobre esse tema e a relação com própolis. Produtos naturais, como a própolis podem suportar tratamentos radioterápicos e quimioterápicos atuais, e provavelmente diminuir o tempo de tratamento, elevando sua eficiência devido ao efeito radioprotetor da própolis. Parece que a própolis contribui para a eficiência do sistema imunológico em resposta à radiação prescritas em diversos tipos de tumores (EBEID et al., 2016).

Sendo assim, a pesquisa da ação radioprotetora da própolis tem aumentado nos últimos dez anos, e seus efeitos têm sido extensivamente abordados em estudos *in vitro* e *in vivo* (BENKOVIC et al., 2009, BATISTA et al, 2018). Hoje em dia, a utilização de própolis como substância imunomoduladora tem sido considerada uma alternativa na prevenção e cura de diversas enfermidades (ORSOLIC, 2003).

3 - REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e é responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018. A nível global, uma em cada seis mortes são relacionadas a doença (OPAS/OMS 2020). A elevada incidência e mortalidade por câncer no mundo pode ser explicado, em parte, pelo envelhecimento, crescimento da população, mudança na distribuição e prevalência de fatores de risco, principalmente os associados ao desenvolvimento socioeconômico, como, por exemplo hábitos e atitudes associados à urbanização aumento do consumo de alimentos industrializados, falta de atividade física, maior acesso a bebidas alcoólicas, entre outros (INCA, 2020).

O câncer representa um grupo heterogêneo de doenças cuja fisiopatologia envolve mutações genéticas causando proliferação celular excessiva e sem controle, podendo evoluir com um comportamento agressivo e invasivo em maior e menor grau, a depender de diversos fatores como o tipo histológico, a expressão de receptores específicos e o estadiamento da doença (KUMAR, 2010).

O diagnóstico precoce, através do rastreamento, visa utilizar de métodos diagnósticos específicos em uma população determinada, para que dessa forma, estejam disponíveis uma gama maior de modalidades terapêuticas, garantindo assim uma melhor qualidade de vida e/ou maior probabilidade de cura (BRASIL, 2013). Segundo o Caderno de Atenção Básica do Ministério da Saúde, define-se “rastreamento” como a realização de testes ou exames diagnósticos em populações ou pessoas assintomáticas, com a finalidade de diagnóstico precoce (prevenção secundária) e controle de riscos, tendo como objetivo final reduzir a morbidade e mortalidade da doença, agravo ou risco rastreado (GATES, 2001).

Sendo os tipos de câncer mais incidentes nacionalmente foram 71.730 casos de câncer de próstata, sendo o mais incidente em homens, 21.970 casos de câncer de cólon e reto e 18.020 casos de câncer de traqueia, brônquio e pulmão e no cenário feminino, foram registrados 73.610 casos de câncer de mama feminino, sendo o mais incidente em mulheres, 23.660 casos de câncer de cólon e reto e 17.010 casos de câncer de colo do útero (INCA, 2022). Além disso, mundialmente, o câncer de mama feminino é o mais incidente (2,3 milhões), seguido pelo câncer de

pulmão (2,2 milhões), câncer de cólon e reto (1,9 milhão) e câncer de próstata (1,4 milhão) (IARC, 2020).

O câncer de mama consiste em um tumor maligno que se desenvolve a partir de células da mama. Geralmente, ele começa nas células do epitélio que reveste a camada mais interna do ducto mamário. Mais raramente, o câncer de mama pode começar em outros tecidos, tais como o adiposo e o fibroso da mama. O câncer de mama pode ser “in situ”, aquele em que ainda não há risco de invasão e metástase, com chances de cura de aproximadamente 100%. Mesmo os tumores invasivos (quando invadem a membrana basal da célula) podem ser curados se o diagnóstico for estabelecido em fase precoce. As alterações nos genes podem ser herdadas (casos dos cânceres hereditários) ou adquiridas. O câncer de mama hereditário corresponde a cerca de 5% a 10% dos casos, ou seja, quando existem parentes de primeiro grau com a doença. Portanto, 90% dos casos de câncer de mama não têm origem hereditária. As alterações genéticas, que são chamadas mutações, podem ser determinadas por vários fatores, entre eles: exposição a hormônios (estrogênios), irradiação na parede torácica para tratamento de linfomas, excesso de peso, ausência de atividade física, excesso de ingestão de gordura saturada e álcool (Sociedade Brasileira de Mastologia, 2022).

É importante salientar que há diferença entre detecção precoce e prevenção primária. Esta, evita a ocorrência da doença e suas estratégias são voltadas para reduzir a exposição a fatores de risco. Por sua vez, detecção precoce é uma forma de prevenção secundária, que visa identificar o câncer em estágios iniciais, momento em que a doença pode ter melhor prognóstico; portanto, não reduz a incidência, mas pode reduzir a mortalidade pela doença. (INCA, 2019). Já a auto palpação permite que a mulher conheça a própria anatomia corporal, familiarizando-se com seus aspectos naturais e eventualmente auxilia em um diagnóstico precoce de câncer, dando a possibilidade de um bom prognóstico (INCA, 2020). Por isso, deve-se divulgar os principais sinais e sintomas do câncer, para que a mulher procure o serviço de atenção primária em caso de alteração, a fim de que seja orientada e evite maiores danos à saúde (BRASIL, 2023). A mamografia vem se aprimorando como ferramenta de rastreamento para detecção precoce do câncer de mama, assim como pode ser um meio que reduz a taxa de mortalidade (BARCELOS et al., 2020).

O tratamento adjuvante do câncer da mama com frequência envolve o uso de radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) e a sequência ideal desta combinação ainda não foi estabelecida (Sociedade Brasileira de Mastologia, 2022). Além disso, existe o tratamento com medicamentos orais como tamoxifeno, anastrozol, letrozol, doxorubicina, entre outros para evitar recidiva.

As ações de prevenção ajudam a minimizar o custo de cuidado com saúde, além de melhorar a qualidade de vida das pessoas. As consequências de uma doença crônica podem atingir os aspectos sociais e econômicos do país, dificultando seu desenvolvimento. O tratamento com a doença, a perda de produtividade e os custos com a saúde são despesas sociais e econômicas para os indivíduos (RODRIGUES et al., 2015).

Desde os tempos antigos, os médicos têm usado a própolis na medicina popular devido às suas muitas propriedades potentes (FREITAS et al., 2018). Foi demonstrado que a própolis possui um amplo espectro de propriedades biológicas, como atividades anticancerígenas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antibióticas e antifúngicas (FREITAS et al., 2022). Recentemente, a própolis está sendo amplamente utilizada em alimentos e bebidas em virtude da prevenção ou melhora de várias doenças, incluindo doenças cardíacas, diabetes, doenças inflamatórias e câncer (SANTOS, 2012). A própolis é uma substância natural e adesiva produzida pelas abelhas coletando vários constituintes de exsudatos de árvores, brotos de folhas e outras partes das plantas. É composto principalmente de cera de abelha (20-30%) e resina (40-80%). Além disso, a própolis demonstrou conter mais de 300 compostos, como álcoois, ácidos e ésteres aromáticos, aldeídos, ácidos graxos, terpenoides, esteróides, carboidratos e, principalmente, flavonoides e ácidos fenólicos (SEYHAN et al., 2018).

Apesar desses efeitos, alguns mecanismos que os fundamentam não são bem conhecidos e representam um grande desafio para a comunidade científica (SANTOS, 2012, FREITAS et al., 2022). Vários estudos *in vitro* demonstraram anteriormente os efeitos citotóxicos de extratos de própolis, bem como de compostos específicos isolados em linhagens celulares derivadas de diferentes tipos de câncer, como mama, cólon, colo uterino e pulmão. Além disso, foi demonstrado que a própolis pode interromper as vias de sinalização oncogênica, inibir o crescimento e a proliferação celular, induzir apoptose e antiangiogênese,

entre outros efeitos. Além disso, a própolis ou seus compostos isolados também podem modular a expressão de genes relacionados ao câncer, como *TP53* e *CDKN1A* e de proteínas como *MMP2*, *TIMP2*, Bcl2 e Bax (ASSUMPÇÃO et.al., 2020).

4 - OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral: Revisar estudos em células provenientes de câncer de mama tratadas com própolis e/ou seus derivados de 2013 a 2023.

5 – METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos na Scientific Electronic Library Online – SciELO, no Google Acadêmico, na página do Ministério da Saúde, no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e os artigos revisados são da plataforma PUBMED. A pesquisa dos artigos foi feita com artigos originais e não de revisão, entre os últimos dez anos (2013 a 2023) em estudos celulares envolvendo a própolis e/ou seus derivados.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as palavras-chave câncer e mastologia; câncer de mama e própolis. Os critérios de inclusão para este trabalho foram as datas de publicação dos anos de 2013 a 2023, a forma de abordagem do câncer sendo estudos celulares, com animais ou com humanos em português ou em inglês.

Além disso, foi necessária a leitura criteriosa dos artigos selecionados, incluindo, neste estudo, aqueles que teriam relação com câncer de mama em células, animais e humanos.

6 – RESULTADOS

Por meio da literatura especializada através da consulta a artigos científicos na base de dados do PUBMED foram encontrados vinte e dois (22) estudos científicos em células apenas, não se encontrou estudos em animais ou em humanos utilizando as palavras-chave “câncer de mama” e “própolis”. Dos vinte e dois artigos encontrados, somente doze foram incluídos pelo fato dos outros dez não abordarem diretamente o câncer de mama, que é o tema deste trabalho. Além disso, foram excluídos por apresentarem duplicidade com artigos já avaliados em relação à pesquisa feita.

Na tabela 1 estão descritos os artigos utilizados. O modelo experimental de todos foram células de câncer de mama, os objetivos eram comparações de compostos químicos da própolis, testes sobre os compostos químicos da própolis ou ela no tratamento do câncer de mama, avaliação da citotoxicidade de compostos químicos em células de câncer de mama.

Os principais compostos utilizados nos estudos foram o ácido cafeico (AC) e éster fenílico do ácido cafeico (CAPE). Os estudos possuem semelhanças com os efeitos benéficos dos compostos, em todos os estudos as células do câncer de mama são inibidas pela ação da própolis ou de seus compostos. Além disso, as células de câncer de mama eram semelhantes, porém há necessidade de mais estudos sobre o assunto com humanos (Tabela 1).

Tabela 1 – Artigos científicos na base de dados do PUBMED com as palavras-chave “câncer de mama” e “própolis”

Número	Modelo Experimental	Objetivo	Conclusão	Referência
1	Ciclo Celular de Células de Câncer de Mama MDA-MB-231.	Este estudo mostra uma comparação da atividade de AC (ácido cafeico) e CAPE (éster fenílico do ácido cafeico) em células da linhagem de adenocarcinoma de mama humano caucasiano triplo negativo (MDA-MB-231). Células MDA-MB-231 foram tratadas por CA e CAPE com doses de 10 a 100 µM, por períodos de 24 h e 48 h. Foram realizados testes de citotoxicidade MTT, apoptose por Anexina V e ciclo celular com Dead Cell Assays.	Essa comparação da atividade de AC e CAPE no MDA-MB-231 mostrou claramente uma melhor atividade de CAPE, para a mesma dosagem e tempo de experimento.	(13)
2	Células de câncer de mama	Papel da própolis nos efeitos antitumorais de Dox em células de câncer de mama (MDA-MB-231) e sua	Os resultados obtidos indicam que a própolis argelina potencializou os	(20)

	(MDA-M B-231)	<p>capacidade de fornecer proteção contra danos mediados por Dox (doxorubicina) em células normais (MRC-5). Modificações na viabilidade celular, indução de apoptose, A progressão do ciclo celular e a atividade da glicoproteína de permeabilidade (P-gp) de células de câncer de mama in vitro foram avaliadas.</p>	<p>efeitos antitumorais de Dox em células de câncer de mama e pode reduzir o problema de multirresistência. Portanto, própolis argelina pode ser um agente eficaz em um tratamento combinado com Dox para aumentar a eficácia terapêutica contra o câncer de mama. Clinicamente, os resultados são relevantes porque com esta terapia combinada pode ser possível combater o problema de resistência das células cancerígenas, reduzindo o problema de toxicidade em células normais.</p>	
3	Linha celular	Sete amostras diferentes de própolis	O efeito de inibição da própolis na	(22)

	de câncer de mama não agressivo (BCCL) MCF-7 e nas linhas celulares agressivas SK-BR-3 e MDA-MB-231.	foram coletadas de diferentes regiões (Argentina, China e Istambul-Turquia) e aplicadas na linha celular de câncer de mama não agressivo (BCCL) MCF-7 e nas linhas celulares agressivas SK-BR-3 e MDA-MB-231.	proliferação de células de câncer de mama foi dependente do tipo, dose e tempo da própolis. A própolis Turkey3 mostrou efeitos citotóxicos estatisticamente significativos no BCCL não agressivo e agressivo. Essas descobertas foram consistentes com os efeitos de seu rico conteúdo fenólico e flavonóide, em termos de variedade.	
4	Linhagens celulares de câncer de mama triplo negativo.	Avaliar se compostos químicos derivados da própolis poderiam atuar como drogas epigenéticas (epi-drugs).	O estudo mostrou que o tratamento com <i>p</i> -ácido cumárico e EGCG (epigallocatequina-3-galato) reduziram significativamente a viabilidade celular de quatro linhas celulares de câncer de mama	(1)

			triplo negativo (BT-20, BT-549, MDA-MB-231 e MDA-MB-436).	
5	Células humanas de câncer de mama	Análise de nove amostras de extratos etanólicos de própolis do tipo choupo (EEP) provenientes do sudeste da Polônia quanto à diversidade da flora ao redor do apiário. A composição mineral, propriedades antioxidantes, perfil polifenólico (HPTLC) e principais constituintes polifenólicos (HPLC-DAD) foram determinados.	O efeito benéfico dos EEPs na migração e proliferação de células de câncer de mama foi determinado usando o ensaio de migração celular de teste de raspagem pela primeira vez. No entanto, a relação estrita entre as composições químicas da própolis e sua atividade biológica não foi totalmente reconhecida. Além disso, quanto maior a participação dos flavonoides no teor de polifenóis totais nos extratos etanólicos, melhor foi a atividade antibacteriana encontrada. O	(16)

			reconhecimento dos principais fatores que influenciam a atividade biológica dos extratos de própolis é a questão crucial para sua aplicação na profilaxia da saúde e preservação de alimentos. Devido às observações promissoras obtidas, mais estudos são necessários.	
6	Células MDA-MB-231 de câncer de mama.	Entender os efeitos e mecanismos da própolis chinesa extraída com etanol (EECP) e seu principal constituinte - CAPE (éster fenetílico do ácido cafeico) em tumor estimulado por inflamação, foram investigados os seus efeitos na via de sinalização do receptor Toll-like 4	Os achados indicaram que EECP e seu principal constituinte - CAPE inibiram a proliferação de células MDA-MB-231 de câncer de mama no microambiente inflamatório através da ativação da apoptose, autofagia e inibição	(6)

		(TLR4), que desempenha um papel crucial no câncer de mama Linha celular MDA-MB-231.	da via de sinalização TLR4. EECF e CAPE podem ter perspectivas promissoras no tratamento de tumores induzidos por inflamação.	
7	Linha celular derivada do câncer de mama (BT-474).	Avaliar os efeitos moleculares do cardanol na linha celular derivada do câncer de mama (BT-474).	O cardanol (lipídeo fenólico) induziu uma citotoxicidade dependente do tempo e da dose, juntamente com o encolhimento celular e o desprendimento do substrato. Concluíram que o Cardanol é um potencial agente quimioterápico para câncer de mama.	(4)
8	Linhagens celulares de câncer de mama.	Desenvolver compostos anticancerígenos mais fortes, estudaram 18 derivados de CAPE recentemente descritos quanto à	As descobertas validam ainda mais a eficácia do CAPE como um potente agente anticancerígeno, bem como apresentam novos	(2)

		<p>sua capacidade de induzir apoptose em linhagens celulares de câncer de mama. Cinco dos referidos compostos, incluindo o CAPE, foram selecionados e subsequentemente caracterizados quanto ao seu mecanismo de ação anticâncer.</p>	<p>compostos derivados do CAPE que mostram uma atividade anticancerígena promissora. Entre esses ésteres, apresentam suas respectivas atividades indutoras de apoptose em linhagens celulares de câncer de mama p53 competentes e p53 mutantes. Os autores acreditam que o CAPE e derivados, podem ser utilizados como análogos em regimes terapêuticos anticancerígenos.</p>	
9	<p>Células da linhagem de adenocarcinoma de mama MDA-MB</p>	<p>Estudo in vitro para comparar a atividade citotóxica e a inibição da taxa de migração usando AC e CAPE (doses de 50 e 100 µm) contra células da linhagem de</p>	<p>AC e CAPE: podem ser usados para quimioprevenção. No entanto, estudos mais avançados são necessários,</p>	(15)

	-231 triplo negativo.	adenocarcinoma de mama MDA-MB-231 triplo negativo, extraídas de mulheres caucasianas.	principalmente ensaios clínicos.	
10	Células de câncer de mama MCF-7.	Examinar o efeito de CAPE na citotoxicidade TAM (Tamoxifeno) em células MCF-7.	O CAPE aumentou a citotoxicidade do TAM por meio de vários mecanismos, fornecendo uma nova abordagem terapêutica para o tratamento do câncer de mama que pode superar a resistência e reduzir a toxicidade. Esse efeito fornece uma justificativa para uma investigação mais aprofundada dessa combinação.	(17)
11	Células de câncer de mama MCF-7.	Comparar a inibição da taxa de migração do ácido cafeico (AC) e seu éster fenético (CAPE) em células de câncer de mama MCF-7.	AC e CAPE podem ser usados como quimiopreventivos. No entanto, consideram necessárias mais pesquisas onde CA e CAPE possam	(14)

			<p>ser usados, particularmente no mecanismo de migração. A avaliação do impacto citotóxico na inibição da taxa de migração também seria um ponto a ser considerado em pesquisas futuras, especialmente usando marcadores de migração.</p> <p>Esse estudo comparativo do impacto de CA e CAPE em células MCF-7 provou claramente efeitos mais fortes para atividades antitumorais indutoras de CAPE. Para investigar CA e CAPE como compostos bioativos da dieta, é necessária pesquisa in vivo.</p>	
--	--	--	---	--

12	Células humanas de câncer de mama MCF-7 BUS e células de mama humana MCF10A não tumorigênicas.	Avaliar a capacidade da nemorosona (principal composto encontrado na própolis cubana marrom) de interagir com ERs, por Recombinant Yeast Assay (RYA) e ensaios E-screen, e determinar por ensaio cometa, se o composto causa danos ao DNA em tumores e células mamárias não tumorais.	A nemorosona não apresentou atividade estrogênica, porém inibiu a ação do 17-β-estradiol (E2) quando qualquer um dos dois métodos foi utilizado, mostrando sua antiestrogenicidade. O dano ao DNA induzido pela benzofenona em células cancerígenas e normais da mama apresentou resultados negativos. Esses achados sugerem que a nemorosona pode ter aplicação terapêutica no tratamento do câncer de mama.	(5)
----	--	---	---	-----

7 - DISCUSSÃO

O câncer de mama é hoje um relevante problema de saúde pública. É a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. (INCA 2019).

Importantes avanços na abordagem do câncer de mama aconteceram nos últimos anos, principalmente no que diz respeito a cirurgias menos mutilantes, assim como a busca da individualização do tratamento (Sledge *et al.*, 2014), pois a terapêutica varia de acordo com o estadiamento da doença, suas características biológicas, bem como das condições da paciente (idade, status menopausa, comorbidades e preferências) (INCA, 2022). Já o prognóstico do câncer de mama depende da extensão da doença (estadiamento), assim como das características do tumor (DOURADO *et al.*, 2022). Quando a doença é diagnosticada no início, o tratamento tem maior potencial curativo. Quando há evidências de metástases (doença a distância) o tratamento tem por objetivos principais prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida). Em relação aos tipos de tratamento existe a quimioterapia, a radioterapia, a hormonioterapia e a terapia biológica (INCA,2022).

Porém, neste estudo foram apresentados estudos *in vitro* (Tabela 1), onde pesquisadores buscaram a própolis e seus compostos químicos que apresentam diferentes atividades biológicas como anti-inflamatória, cicatrizante e antitumoral, sendo rico em compostos fenólicos, como uma alternativa de tratamento adjuvante para o câncer de mama.

Entre os principais achados dos artigos apresentados nesse trabalho têm-se que o CAPE (éster fenílico do ácido cafeico) induziu apoptose e causou interrupção do ciclo celular de células de câncer de mama MDA-MB-231 em uma atividade melhor do que o AC (ácido cafeico) (KABAŁA-DZIK *et.al.*, 2017); A própolis argelina combinada com Dox (doxorubicina), um quimioterápico da classe das antraciclinas muito ativo contra o câncer de mama, mostrou-se um agente eficaz para aumentar a eficácia terapêutica contra o câncer de mama, pois a própolis argelina potencializou os efeitos antitumorais de Dox nessas células, o que pode reduzir o problema de multirresistência (ROUIBAH *et.al.*,2021). Um efeito de inibição da própolis na proliferação de células de câncer de mama, principalmente, a própolis originária da Turquia que demonstrou efeitos citotóxicos estatisticamente

significados na linha celular de câncer de mama não agressivo e agressivo (SEYHAN et.al., 2019);

Já o tratamento com *p*-ácido cumárico e EGCG (epigallocatequina-3-galato) reduziram significativamente a viabilidade celular de quatro linhas celulares de câncer de mama triplo negativo (ASSUMPÇÃO et.al., 2020).

A relação estrita entre as composições químicas da própolis e sua atividade biológica não foi totalmente reconhecida no estudo do efeito benéfico dos EEPs na migração e proliferação de células de câncer de mama. Além disso, quanto maior a participação dos flavonoides no teor de polifenóis totais nos extratos etanólicos, melhor foi a atividade antibacteriana encontrada (MIŁEK et.al., 2022).

A própolis chinesa extraída com etanol, juntamente ao seu principal constituinte, o CAPE (éster fenílico do ácido cafeico), inibiram a proliferação de células MDA-MB-231 de câncer de mama no microambiente inflamatório por meio de apoptose, autofagia e inibição de via de sinalização TLR4 (CHANG et.al.,2017).

O cardanol (lipídeo fenólico) induziu uma citotoxicidade dependente do tempo e da dose, juntamente com o encolhimento celular e o desprendimento do substrato (BUAHORM, et.al., 2015). A eficácia do CAPE (éster fenílico do ácido cafeico) como um potente agente anticancerígeno, bem como apresentam novos compostos derivados do CAPE mostram uma atividade anticancerígena promissora (BEAUREGARD et.al.,2015).

O CAPE aumentou a citotoxicidade do Tamoxifeno (fármaco utilizado principalmente no tratamento do câncer de mama) por meio de vários mecanismos, fornecendo uma nova abordagem terapêutica para o tratamento do câncer de mama que pode superar a resistência e reduzir a toxicidade (MOTAWI & ABDELAZIM et.al., 2016).

No entanto, um achado interessante é que o AC e CAPE podem ser usados para quimioprevenção, mas necessitam de mais estudos (KABAŁA-DZIK et.al., 2017). Observa-se ainda que o AC e CAPE possam ser usados mecanismo de migração (KABAŁA-DZIK et.al., 2018).

A nemorosona (principal composto encontrado na própolis cubana marrom) não apresentou atividade estrogênica, porém inibiu a ação do 17- β -estradiol (E2) quando qualquer um dos dois métodos foi utilizado, mostrando sua antiestrogenicidade. O dano ao DNA induzido pela benzofenona em células

cancerígenas e normais da mama apresentou resultados negativos (CAMARGO et.al., 2013).

8 - CONCLUSÃO

Os estudos apresentados neste trabalho mostraram que a própolis e seus compostos têm efeitos que evitam a proliferação das células de câncer de mama e demonstram potencial para serem utilizados no tratamento, porém são necessários mais estudos, principalmente estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

- 1) ASSUMPÇÃO, J.H.M. et al. Agnes Alessandra Sekijima Takeda, José Maurício Sforcin, and Cláudia Aparecida Rainho. Effects of Propolis and Phenolic Acids on Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines: Potential Involvement of Epigenetic Mechanisms. **Molecules** 25, no. 6: 1289. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25061289>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/6/1289>. Acesso em 20 de março de 2023.
- 2) BEAUREGARD, A. et al. CAPE Analogs Induce Growth Arrest and Apoptosis in Breast Cancer Cells. **Molecules**. 20. 12576-12589. 2015. DOI: 10.3390/molecules200712576. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/281768342_CAPE_Analogs_Induce_Growth_Arrest_and_Apoptosis_in_Breast_Cancer_Cells. Acesso em 20 de março de 2023.
- 3) BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Prevenção do câncer do intestino**. RBC, 2003. Disponível em: http://antigo.inca.gov.br/rbc/n_49/v04/pdf/norma5.pdf. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.
- 4) Buahorm, S., Puthong, S., Palaga, T. et al. Cardanol isolated from Thai Apis mellifera propolis induces cell cycle arrest and apoptosis of BT-474 breast cancer cells via p21 upregulation. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences** volume **23**, artigo 55. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40199-015-0138-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40199-015-0138-1#citeas>. Acesso em 20 de março de 2023.
- 5) CAMARGO, M. et al. Evaluation of estrogenic, antiestrogenic and genotoxic activity of nemorosone, the major compound found in brown Cuban propolis.

- BMC Complement Altern Med** **13**, 201 (2013).
<https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-201>. Disponível em:
<https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-13-201#citeas>. Acesso em 20 de março de 2023.
- 6) CHANG, H. et al. Ethanol extract of propolis and its constituent caffeic acid phenethyl ester inhibit breast cancer cells proliferation in inflammatory microenvironment by inhibiting TLR4 signal pathway and inducing apoptosis and autophagy. **BMC Complement Altern Med**. 2017 Sep 26;17(1):471. DOI: 10.1186/s12906-017-1984-9. PMID: 28950845; PMCID: PMC5615448. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615448/>. Acesso em 20 de março de 2023.
- 7) INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 6. ed. rev. Atual. Rio de Janeiro. 2020.114p. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/livro_abc_6ed_0.pdf. Acesso em 25 de janeiro de 2023.
- 8) INCA. Instituto Brasileiro de Câncer. **As topografias referentes ao câncer de intestino C18-21**. Brasil, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/intestino#:~:text=Tamb%C3%A9m%C3%A9%20conhecido%20como%20c%C3%A2ncer,parede%20interna%20do%20intestino%20grosso>. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.
- 9) INCA. Instituto Brasileiro de Câncer. **Tratamento do câncer de mama**. Brasil, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/acoes/tratamento>. Acesso em 10 de fevereiro de 2023.
- 10) INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estatísticas de Câncer**. Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação. Brasil. 2021. Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em 26 de janeiro de 2023.

- 11) INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro. 2022. 162 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em 25 de janeiro de 2023.
- 12) GUIMARÃES, R. F. **Câncer de colo de útero: Abordagem teórica sobre avanços da doença, prevenção e controle**. 2019. Trabalho de Conclusão da Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica para obtenção do título de “Lato Sensu” do Centro de Capacitação Educacional. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.ccecursos.com.br/img/resumos/rafaella-feitosa-guimar-es.pdf>. Acesso em 25 de janeiro de 2023.
- 13) KABA, A.; DZIK, A.; RZEPECKA-STOJKO, A.; KUBINA, R.; IRITI, M.; WOJTYCZKA, R. D.; BUSZMAN, E.; STOJKO, J. Flavonoids, bioactive components of propolis, exhibit cytotoxic activity and induce cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells MDA-MB-231 and MCF-7 – a comparative study. **Cellular and Molecular Biology**, [S. l.], v. 64, n. 8, p. 1–10, 2018. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.8.1. Disponível em: <https://www.cellmolbiol.org/index.php/CMB/article/view/1938>. Acesso em 20 de março de 2023.
- 14) KABA, A. et al. Caffeic Acid Versus Caffeic Acid Phenethyl Ester in the Treatment of Breast Cancer MCF-7 Cells: Migration Rate Inhibition. **Integr Cancer Ther**. 2018 Dec;17(4):1247-1259. doi: 10.1177/1534735418801521. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30246565; PMCID: PMC6247537. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30246565/>. Acesso em 20 de março de 2023.

- 15) KABAÄ, A. et al; Migration Rate Inhibition of Breast Cancer Cells Treated by Caffeic Acid and Caffeic Acid Phenethyl Ester: An In Vitro Comparison Study. **Nutrients**. 2017 Oct 19;9(10):1144. DOI: 10.3390/nu9101144. PMID: 29048370; PMCID: PMC5691760. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048370/>. Acesso em 20 de março de 2023.
- 16) MILEK, M. et al. The Study of Chemical Profile and Antioxidant Properties of Poplar-Type Polish Propolis Considering Local Flora Diversity in Relation to Antibacterial and Anticancer Activities in Human Breast Cancer Cells" *Molecules* 27, no. 3: 725. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27030725>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/3/725>. Acesso em 20 de março de 2023.
- 17) MOTAWI, TK. et al. Modulation of Tamoxifen Cytotoxicity by Caffeic Acid Phenethyl Ester in MCF-7 Breast Cancer Cells. **Oxid Med Cell Longev** 2016;2016:3017108. [PMID: 26697130 DOI: 10.1155/2016/3017108. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26697130/>. Acesso em 20 de março de 2023.
- 18) PRADO, M. R. M. do; LOPES, A. A.; FREITAS, A. C. G. de; LAUDELINO, A. C. F.; PAGNUSSAT, I.; SEREA, R. V. P.; MAROCCOLO, M. V. O. Câncer de Próstata – Uma revisão sobre o seu rastreamento e diagnóstico / Prostate Cancer – A review of its screening and diagnosis. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 3, n. 5, p. 13954–13962, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n5-206. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/17800>. Acesso em: 26 de janeiro de 2023.
- 19) PROCÓPIO, A. M. M.; NASCIMENTO, B. M. do.; HOYASHI, C. M. T.; CANAVEZ, M. F.; PEREIRA, R. M. da S.; OLIVEIRA, V. C. da S. Breast cancer: knowledge of women about risk factors and screening. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. e38311326438, 2022. DOI:

10.33448/rsd-v11i3.26438. Disponível em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26438>. Acesso em: 26 de janeiro de 2023.

20)ROUIBAH H., KEBSA W., LAHOUEL M, et al. Algerian propolis: between protection of normal cells and potentialisation of the anticancer effects of doxorubicin against breast cancer cells via P-glycoprotein inhibition and cell cycle arrest in the S phase. **Journal of Physiology and Pharmacology : an Official Journal of the Polish Physiological Society**. 2021 Apr;72(2). DOI: 10.26402/jpp.2021.2.09. PMID: 34374660. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374660/>. Acesso em 20 de março de 2023.

21)Santos ROM, Ramos DN, Assis A. Construção compartilhada de material educativo sobre câncer de próstata. **Rev Panam Salud Publica**. 2018;42:e122. DOI <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.122>. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2018.v42/e122/>. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.

22)SEYHAN MF, et al. Different propolis samples, phenolic content, and breast cancer cell lines: Variable cytotoxicity ranging from ineffective to potent. **IUBMB Life**. 2019 May;71(5):619-631. doi: 10.1002/iub.1996. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30589200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589200/>. Acesso em 20 de março de 2023.

23)SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. **Sobre a Mastologia**. Rio de Janeiro. 2019. Disponível em: <https://www.sbmastologia.com.br/>. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.

