

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO DA CAFEÍNA, CAFÉ E ERVA-MATE

Vitória Stormowski¹
Vítor Henrique Mendes Ramos²
Gilnei Bruno da Silva³
Filomena Marafon⁴
Alana Patrícia da Silva⁵
Margarete Dulce Bagatini⁶

¹ Acadêmica do curso de graduação de Enfermagem. Universidade Federal da Fronteira Sul. Email: vitoriastormowski@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6940-6594>.

² Acadêmico do curso de graduação de Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul. Email: vhmendes23@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5648-1566>.

³ Biólogo. Mestre em Ciências Biomédicas. Doutorando em Bioquímica e Biologia Molecular. Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). Email: gilneibrunosilva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-123X>.

⁴ Biomédica. Mestre em Ciências Farmacêuticas. Doutora em Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Email: marafon.filo@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9167-0146>.

⁵ Bióloga. Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Doutoranda em Bioquímica. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). E-mail: alanabiologia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4710-8516>.

⁶ Farmacêutica. Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: bioquímica toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Docente (UFFS). E-mail: margaretebagatini@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9263-4980>.

Autor apresentador do trabalho: Vitória Stormowski

RESUMO EXPANDIDO

Introdução: Mesmo sendo a principal alternativa para tratamento, a quimioterapia não possui a mesma eficácia contra o melanoma cutâneo como para alguns outros tipos de câncer, levando, assim, a surgir a necessidade de incentivo de novas formulações de terapias coadjuvantes e pesquisas para o avanço da área. A produção de culturas de células cancerígenas tem se mostrado uma importante ferramenta de investigação e pesquisa dos aspectos relacionados a essas linhagens celulares, pois é permitido, por meio de análises, uma percepção dos mecanismos de progressão do câncer. O melanoma cutâneo é um tipo de tumor originado das células neuroectodérmicas e é relativamente incomum. Ele desenvolve-se a partir dos melanócitos, que migram da crista neural para a epiderme durante o desenvolvimento embrionário. Devido a essa origem, o tumor tem uma alta propensão para metastatizar, mesmo em estágios iniciais, pois a capacidade de invasão e disseminação parece ser uma característica intrínseca dessas células. Embora o melanoma geralmente tenha origem na pele, ele também pode surgir em mucosas ou em outras áreas para as quais as células da crista neural migram.



Tipicamente, o tumor passa por duas fases distintas: a fase inicial, ou fase de crescimento radial, em que a lesão é plana, pequena e tende a ter um comportamento mais benigno; e a fase de crescimento vertical, que apresenta um prognóstico mais desfavorável, com células malignas invadindo profundamente a derme reticular ou até mesmo o tecido subcutâneo. Clinicamente, é observado que cerca da metade dos melanomas surgem em associação com nevos pré-existentes. Sinais precoces de malignidade em um nevo podem incluir mudanças na cor, coceira, aumento de tamanho, bordas irregulares e o desenvolvimento de satelitose, tumores visíveis que não são ligados ao tumor principal (BELFORT e WAINSTEIN 2004). Em relação ao seu diagnóstico, as características observadas sob a dermatoscopia e a microscopia confocal podem distinguir melanomas e outras lesões cutâneas, aprimorando a detecção antecipada e a remoção de lesões malignas. A incidência do melanoma cutâneo vem aumentando significativamente de 1:1500 em 1935 para cerca de 1:75 no ano 2000. O crescimento na incidência desse tipo de câncer de pele pode ser associado a um aumento nos fatores de risco, incluindo características da pele do indivíduo, como tonalidade clara, presença de nevos displásicos, sensibilidade à radiação ultravioleta e histórico de queimaduras solares, bem como fatores ambientais como latitude geográfica, imunossupressão e antecedentes familiares de melanoma (NASER, N. 2011). **Objetivo:** Avaliar o efeito antineoplásico da cafeína, café e erva-mate em células de melanoma cutâneo. **Metodologia:** As células de melanoma cutâneo da linhagem SK-MEL-28, utilizadas como modelo in vitro de MC, foram cultivadas em condições mínimas necessárias no laboratório de cultura de células da Universidade Federal da Fronteira Sul (Chapecó - SC). Foram conduzidos experimentos de forma independentes para cada substância estudada. Foi utilizado como meio de cultura celular o *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM). Para tanto, cerca de 1×10^5 células foram cultivadas em placas de 96 poços até atingirem uma confluência de 90%. Após, as células foram tratadas durante 24h da seguinte maneira: concentrações de 5, 25, 50, 100, 250, 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$ de cafeína; e 50, 100, 250, 500, 1000 e 2000 $\mu\text{g/mL}$ de café e/ou de erva-mate. As células pertencentes ao grupo controle negativo (CT) não receberam qualquer outro tipo de tratamento além do próprio meio de cultura *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM). Após, para determinação do efeito antineoplásico das substâncias, foi avaliada a viabilidade celular por meio do ensaio de redução de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio (MTT). Para a realização das análises estatísticas foi empregado o teste de variância de uma via (ANOVA), seguido o teste *post-hoc* de Tukey. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com $P < 0,05$. **Resultados e discussão:** O ensaio de MTT revelou que a cafeína reduziu a viabilidade das células nas concentrações de 50 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0,05$), 500 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0,01$) e 1000 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0,0001$). De forma interessante, todas as concentrações testadas de café reduziram significativamente a viabilidade das células de melanoma ($P < 0,0001$). De forma similar, a erva-mate reduziu a viabilidade celular com a mesma significância estatística na faixa de 50 a 1000 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0,0001$) e com uma significância menor em 2000 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0,001$). Os efeitos antineoplásicos aqui apresentados, indicam o potencial dos compostos empregados de interferirem nos processos de proliferação e sobrevivência celular, abrindo considerações significativas em seu potencial como terapia coadjuvante. A cafeína, café e erva-mate demonstraram-se capazes de reduzir significativamente a viabilidade das células de MC. **Considerações finais:** Ainda que a falta de recursos terapêuticos para a doença metastática não seja uma constatação efetiva, nos últimos anos, estão sendo abordadas novas formas de combate para a intervenção do tumor. As alternativas de tratamento para o melanoma abrangem uma variedade de abordagens terapêuticas, no entanto, muitas delas são hostis e não proporcionam resultados completamente eficazes, sendo isso frequentemente atribuído à falta de padronização nos protocolos de terapias. Para sua avaliação clínica, por meio de ressecções tumorais com margens de alguns milímetros, o material é submetido à análise anátomo-patológica. Após a confirmação da doença e da definição de suas características, uma segunda



2024

intervenção cirúrgica é realizada para ampliar as margens adequadamente e, quando indicado, realizar a pesquisa do linfonodo sentinela. Essa técnica visa determinar se há disseminação linfática do tumor e a necessidade de linfadenectomias radicais, surgindo frequentemente essa como resultado de uma abordagem inicial inadequada, o que pode exigir intervenções significativas e invasivas (BELFORT e WAINSTEIN 2004). Embora as características gerais sob essas técnicas sejam baseadas principalmente em melanomas de disseminação superficial, estudos recentes têm identificado características específicas de melanomas em locais anatômicos menos comuns, como a face ou mucosas, e em diferentes subtipos de melanoma, como o nodular e o lentigo maligno (LEE et al., 2020). Com o avanço dos exames laboratoriais e de imagem, torna-se possível realizar o estadiamento e acompanhamento do paciente com maior segurança, resultando em intervenções mais precoces e precisas. Os achados finais revelaram que a cafeína, o café e a erva-mate exibem propriedades antineoplásicas consideráveis, resultando na redução da viabilidade das células de melanoma cutâneo, sugerindo seu potencial como componentes adjuvantes em terapias, explorando novas formas farmacêuticas. Essa descoberta abre caminhos promissores para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra o melanoma cutâneo. Para confirmar o potencial da cafeína, café e erva-mate como terapia adjuvante no tratamento do melanoma cutâneo, são necessárias pesquisas in vitro. Estas pesquisas devem abordar a determinação da dosagem ideal do calcitriol, o desenvolvimento de formas farmacêuticas apropriadas e a avaliação de sua combinação com terapias convencionais, como ressecção, quimioterapia e radioterapia. O êxito das pesquisas in vitro pode pavimentar o caminho para a utilização desses compostos como terapia adjuvante no tratamento do melanoma, trazendo diversos benefícios aos pacientes, como maior eficácia e complementação aos tratamentos convencionais, potencializando sua eficácia no combate ao melanoma. Além disso, a terapia adjuvante pode proporcionar novas escolhas de tratamentos que podem excluir os efeitos colaterais negativos da quimioterapia e minimizar os procedimentos cirúrgicos invasivos, resultando em uma melhor qualidade de vida para os pacientes e maior sobrevida. Esses compostos, como café e erva-mate, são amplamente acessíveis, de baixo custo e com histórico de consumo muito presente em nosso país, o que os torna uma opção terapêutica viável para pacientes de todas as classes sociais. Essa pesquisa oferece uma nova perspectiva na busca por tratamentos mais eficazes e menos invasivos contra o melanoma cutâneo.

Descritores: Câncer de pele; Compostos naturais; Efeito anti-câncer.

REFERÊNCIAS

BELFORT, F. A.; WAINSTEIN, A. J. A. **Conduta para o melanoma cutâneo**. Scientific Electronic Library Online. 2004

LEE, Katie J. et al. Dermoscopy/confocal microscopy for melanoma diagnosis. **Cutaneous Melanoma**, p. 145-194, 2020.

NASER, N. **Melanoma Cutâneo: estudo epidemiológico de 30 anos em cidade do sul do Brasil, de 1980-2009**. 2011

Financiamento: não se aplica.

Agradecimentos: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) e Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).