



O EFEITO ADJUVANTE DOS FLORAIS SAINT GERMAIN NA MODULAÇÃO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS TNF- α , IL-6 E FOSFATASE ALCALINA, EM MULHERES EM TRATAMENTO COM TAMOXIFENO PARA O CÂNCER DE MAMA

Higor Simões

Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e bolsista CAPES

Aschley Meyer

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Leoni Terezinha Zenevic

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Grupo de Pesquisa em Oncologia UFFS

Marcela Martins Furlan de Leo

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Grupo de Pesquisa em Oncologia UFFS

Tatiana Gaffuri da Silva

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Grupo de Pesquisa em Oncologia UFFS

Markus Berger Oliveira

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Paula Barros Terraciano

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Leonardo Barbosa Leiria

Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente entre mulheres no Brasil e uma das principais causas de mortalidade feminina. Entre os mecanismos envolvidos em sua progressão, destaca-se o estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e a capacidade antioxidante do organismo. Esse desequilíbrio favorece danos ao DNA, inflamações, alterações no



microambiente tumoral, metástases e resistência terapêutica, além de impactar negativamente o estado emocional das pacientes. Nesse cenário, cresce o interesse por práticas integrativas que promovam o cuidado multidimensional, como a Terapia Floral.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que possui múltiplas funções: envolvimento na regulação das reações imunes, da hematopoiese e do estado inflamatório (Sanguinetti et al, 2015; Sun et al., 2019), se configurando como uma das principais moléculas indutoras de inflamação a atuar em doenças crônicas e no microambiente tumoral (Kampan et al., 2018). Ela também pode ter relação com a quimiorresistência por meio de vários mecanismos, como a indução de fenótipos de células-tronco cancerígenas (Shintani et al., 2016). Adicionalmente, a IL-6 desempenha um papel fundamental na evolução do câncer: como o estágio avançado da doença e a resistência terapêutica na proliferação e sobrevida de células tumorais, migração, invasão, angiogênese e resistência à quimioterapia (Kumari et al., 2016). Níveis aumentados de IL-6 em tecidos tumorais ou plasma estão associados a fenótipos tumorais agressivos e baixa sobrevida em diferentes tipos de câncer, incluindo câncer de mama (Ahmad et al., 2018).

O TNF- α é uma importante citocina pró-inflamatória encontrada no microambiente tumoral e que está envolvida em todos os estágios de desenvolvimento do câncer de mama (Cruceriu et al., 2020), sendo um fator necrótico que afeta a proliferação e sobrevivência de células tumorais, transição epitelial-mesenquimal (EMT), metástase e recidiva da doença (MA et al., 2017). A expressão crônica de TNF- α no câncer de mama pode realmente apoiar o crescimento do tumor. Maiores níveis de TNF- α circulante estão atrelados a estágios de tumor e metástase linfonodal (Zhou et al., 2014). Por outro lado, o TNF- α endógeno produzido cronicamente no microambiente tumoral aumenta o desenvolvimento e a disseminação do tumor (LIU et al., 2022). Contudo, o TNF- α atua de modo paradoxal na evolução do câncer, uma vez que age como fator de necrose tumoral e também como fator promotor de tumor (Hamaguchi et al., 2011). A enzima fosfatase alcalina (ALP) executa funções cruciais na sinalização intracelular e na modulação da atividade proteica (LOU et al., 2021) dentro da dinâmica fisiológica do câncer (RAO et al., 2017). Os genes codificadores da ALP podem ser modulados por diferentes moléculas, como foi



observado, experimentalmente, a ação do ácido retinóico sobre esses genes em células de câncer de mama (FUSHIMI et al., 2020). Também foi demonstrado que a superexpressão da ALP pode inibir a migração e invasão de células de câncer de ovário (LUO et al., 2019).

2. Metodologia

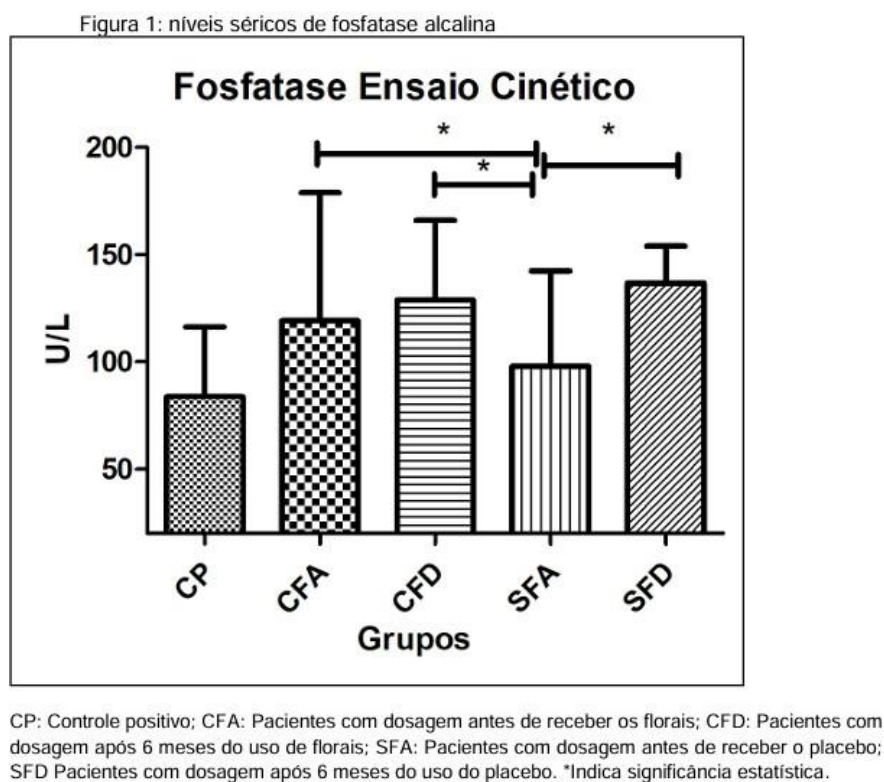
Foram utilizadas linhagens de fibroblastos humanos (MRC-5) e linhagens tumorais de câncer de mama (MCF-7) adquiridas da empresa ATCC (American Type Culture Collection). As linhagens foram cultivadas em meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) suplementado com 10% de soro bovino fetal, 0,2 mg/mL L-glutamina, 100 UI/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina. As células foram mantidas em garrafas de cultura de tecidos a 37 °C em uma atmosfera úmida contendo 5% de CO₂. As culturas foram divididas a cada 2 ou 3 dias por diluição a uma concentração de 2×10^5 células/mL. As células foram contadas e a integridade da membrana foi determinada usando a técnica de exclusão por coloração de *Trypan Blue*. Para os ensaios foram utilizadas duas gotas de floral para tratamento com uma incubação de 72 horas.

A análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os outliers foram analisados pelo próprio software e removidos apenas para a análise das variáveis que se diferenciaram dos demais dados. As diferenças entre os subgrupos para os marcadores de estresse oxidativo e antioxidantes foram avaliadas por meio da análise de variância de um fator (ANOVA One-way). Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão. Foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% ($p < 0,05$).

3. Resultados e discussão

Ocorreu significância entre os pacientes antes de receber o placebo (SFA) e

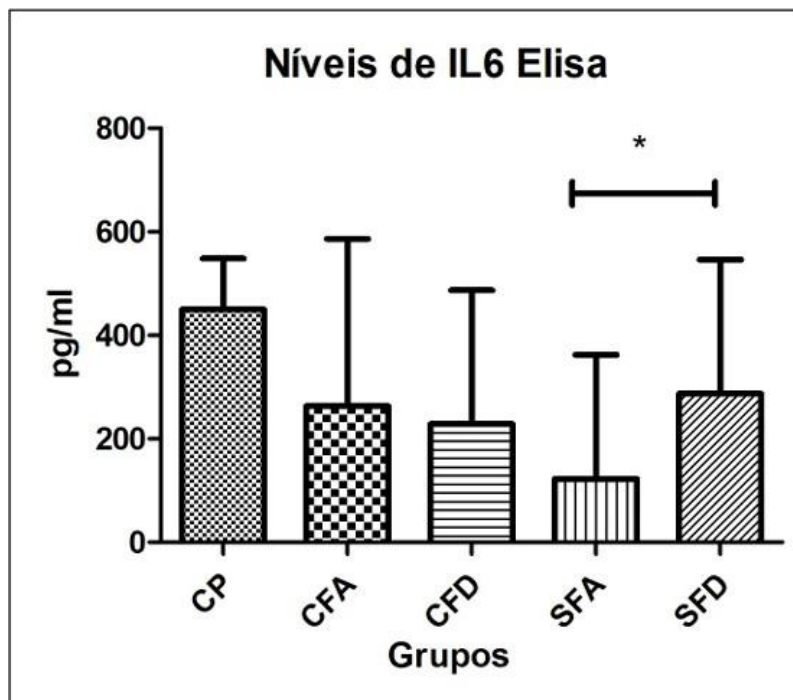
pacientes com dosagem de placebo após 6 meses do uso (SFD) ($p<0,05$). Houve significância entre pacientes com dosagem antes de receber os florais (CFA) e Pacientes com dosagem do floral após 6 meses do uso (CFD) ($p<0,05$) e CFD e SFA ($p<0,05$). A média dos níveis de fosfatase alcalina nos grupos, foram (média \pm DP): controle positivo (CP) 83,74 \pm 7 U/L; CFA 119,10 \pm 33 U/L; CFD 128,80 \pm 21 U/L; SFA 97,96 \pm 27 U/L; SFD 136,60 \pm 15 U/L.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Em relação ao grupo que fez uso do placebo, ocorreu um expressivo aumento ($p<0,05$), após 06 meses de tratamento. Os valores médios dos níveis de IL-6 foram (média \pm DP): CP 449,5 \pm 137 pg/ml; CFA 263 \pm 174 pg/ml; CFD 228 \pm 139 pg/ml, SFA 122 \pm 56 pg/ml; 287 \pm 136 pg/ml. (Figura 3).

Figura 3 - Níveis séricos de IL-6



CP Controle positivo; CFA Pacientes com dosagem antes de receber os florais; CFD Pacientes com dosagem após o uso de florais; SFA Pacientes com dosagem antes de receber o placebo; SFD Pacientes com dosagem após o uso do placebo.

4. Considerações finais

A Terapia Floral mostrou-se uma estratégia complementar promissora no suporte ao tratamento do câncer de mama, promovendo bem-estar integral e podendo contribuir para a redução dos efeitos negativos do estresse oxidativo. Estudos futuros, com metodologias mais robustas, são necessários para validar essas evidências.

Referências

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, Rio de Janeiro: **INCA**, 2022.

JELIC MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU Estresse oxidativo e seu papel no câncer. **J. Cancer Res. Ther.** 2021;17:22–28. Disponível em: doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16.