



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOÃO LUCAS DA SILVA LIMA

***PHYSALIS ANGULATA* COMO UM AGENTE ANTIPROLIFERATIVO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife
2024

JOÃO LUCAS DA SILVA LIMA

***PHYSALIS ANGULATA* COMO UM AGENTE ANTIPROLIFERATIVO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à disciplina de TCC2 como
parte dos requisitos para conclusão do curso
de graduação em Farmácia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Pernambuco.

Orientadora: ELBA LÚCIA CAVALCANTI DE AMORIM

Coorientador: DÉCIO HENRIQUE ARAÚJO SALVADOR DE MELLO

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva Lima, João Lucas da.

Physalis angulata como um agente antiproliferativo no tratamento de câncer de mama: uma revisão integrativa / João Lucas da Silva Lima. - Recife, 2024.
46 p. : il., tab.

Orientador(a): Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim

Coorientador(a): Décio Henrique Araújo Salvador de Mello

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

1. Physalis angulata. 2. Fitoterápicos. 3. Citotoxicidade. 4. Câncer de mama. 5. Células MCF-7 e MDA-MB-231. I. Amorim, Elba Lúcia Cavalcanti de. (Orientação). II. Mello, Décio Henrique Araújo Salvador de. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

JOÃO LUCAS DA SILVA LIMA

PHYSALIS ANGULATA COMO UM AGENTE ANTIPROLIFERATIVO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC2 como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovado em: 10/09/2024

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **ELBA LUCIA CAVALCANTI DE AMORIM**
Data: 11/09/2024 18:11:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **RICARDO BRANDAO**
Data: 12/09/2024 09:15:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **ANTONIO RODOLFO DE FARIA**
Data: 30/09/2024 00:27:24-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, através da pessoa de Jesus Cristo, único merecedor de toda honra, glória e louvor, por Sua presença constante em minha vida e por me guiar até aqui.

À minha família, que sempre foi a minha força motriz a querer chegar a tudo isso em minha jornada acadêmica. Aos amigos, pela companhia e apoio nos momentos mais desafiadores. E aos inimigos, que de alguma forma, também contribuíram para meu desenvolvimento e fortalecimento.

À minha orientadora, Profa. Dra. Elba Lúcia, pela sabedoria, paciência e suporte durante a realização deste trabalho. Agradeço também ao meu coorientador, Décio Henrique, pelo seu apoio ao longo do processo.

A toda equipe do Laboratório de Produtos Naturais (LAPRONAT) da UFPE, que me acolheu e proporcionou um ambiente de aprendizado, pesquisa e crescimento.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa caminhada, meu sincero agradecimento.

EPÍGRAFE

"Quando a vida me desafia... eu sempre dobro a aposta."

Autor Desconhecido

RESUMO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo, representando um grave problema de saúde pública. Este trabalho investiga as propriedades anticancerígenas da planta *Physalis angulata*, com foco no câncer de mama, o tipo mais comum entre as mulheres. Os principais tipos de câncer de mama incluem o carcinoma ductal *in situ*, lobular *in situ*, ductal invasivo e lobular invasivo. Fatores de risco incluem idade, histórico familiar, mutações genéticas como BRCA1 e BRCA2. Diante disso, o objetivo principal deste estudo é avaliar a eficácia dos compostos bioativos da *Physalis angulata* na inibição da proliferação celular, indução de apoptose, bloqueio do ciclo celular e indução de estresse oxidativo em células cancerígenas de mama, particularmente em linhagens celulares MCF-7 e MDA-MB-231. Para alcançar esses objetivos, foi realizada uma revisão bibliográfica, sendo analisados artigos publicados entre 2000 e julho de 2024, nas bases Periódicos CAPES, BVS e PubMed, usando os descritores "*Physalis angulata*" e "*cancer*". Apenas estudos sobre células de câncer de mama foram incluídos. Os métodos incluíram ensaios de viabilidade celular, testes de apoptose, análise do ciclo celular e medições de espécies reativas de oxigênio (EROs). Portanto, os resultados indicaram que os compostos isolados da *Physalis angulata* apresentaram atividade anticancerígena significativa. Em particular, a fisagulida Y demonstrou potente atividade antiproliferativa, com um IC₅₀, ou seja, a concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular, de $18,02 \pm 7,15 \mu\text{M}$ em células MCF-7. Além do mais, outros compostos, como o fisapubenolida, também demonstraram eficácia na indução de apoptose e bloqueio do ciclo celular, como também o próprio extrato etanólico da planta apresentou efeito antiproliferativo em modelos animais e sinergismo com a doxorrubicina, uma quimioterapia amplamente utilizada no tratamento do câncer. Conclui-se, assim, que a *Physalis angulata* possui potencial terapêutico significativo no tratamento do câncer de mama, oferecendo uma base promissora para o desenvolvimento de novos agentes anticancerígenos. Entretanto, estudos futuros devem focar na elucidação dos mecanismos moleculares detalhados e na avaliação clínica destes compostos.

Palavras-chave: *Physalis angulata*; fitoterápicos; citotoxicidade; câncer de mama; células MCF-7 e MDA-MB-231.

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death worldwide and represents a serious public health problem. This work investigates the anti-cancer properties of the *Physalis angulata* plant, with a focus on breast cancer, the most common type of cancer among women. The main types of breast cancer include ductal carcinoma *in situ*, lobular carcinoma *in situ*, invasive ductal carcinoma, and invasive lobular carcinoma. Risk factors include age, family history, and genetic mutations such as BRCA1 and BRCA2. In light of this, the main objective of this study is to evaluate the efficacy of *Physalis angulata* bioactive compounds in inhibiting cell proliferation, inducing apoptosis, blocking the cell cycle, and inducing oxidative stress in breast cancer cells, particularly in MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines. To meet these objectives, a literature review was conducted, analyzing articles published between 2000 and July 2024, using CAPES, BVS, and PubMed databases, with the descriptors “*Physalis angulata*” and “cancer”. Only studies focusing on breast cancer cells were included. The methods involved cell viability assays, apoptosis tests, cell cycle analysis, and measurements of reactive oxygen species (ROS). The results indicated that compounds isolated from *Physalis angulata* demonstrated significant anticancer activity. In particular, physagulide Y exhibited potent antiproliferative activity, with an IC₅₀, i.e., the concentration required to inhibit 50% of cell growth, of $18.02 \pm 7.15 \mu\text{M}$ in MCF-7 cells. Furthermore, other compounds, such as fisapubenolide, also showed efficacy in inducing apoptosis and blocking the cell cycle, and the ethanolic extract of the plant itself demonstrated antiproliferative effects in animal models and synergism with doxorubicin, a chemotherapy widely used in cancer treatment. Therefore, it can be concluded that *Physalis angulata* has significant therapeutic potential in the treatment of breast cancer, offering a promising basis for the development of new anti-cancer agents. However, future studies should focus on elucidating the detailed molecular mechanisms and conducting clinical evaluations of these compounds.

Keywords: *Physalis angulata*; phytotherapeutics; cytotoxicity; breast cancer; MCF-7 and MDA-MB-231 cells.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Planta da <i>Physalis angulata</i>	14
Figura 2: Frutos da <i>Physalis angulata</i>	14
Figura 3: Compostos à base de Witanolídeos.....	15
Quadro 1: Metabólitos secundários com atividade antineoplásica.....	17-18
Quadro 1: Metabólitos secundários com atividade antineoplásica (parte 2)... ..	18
Figura 4: Pontos de verificação do ciclo celular.....	20
Figura 5: Cultura 3D de longo prazo de células de câncer de mama MCF-7.....	24
Figura 6: Células MDA-MB-231 em cultura.....	26
Figura 7: Fluxograma das fases de seleção de acordo com critérios do PRISMA 2009.....	30
Quadro 2: Estudos utilizados para a construção da revisão integrativa	31-33
Figura 8: Estrutura química da fisapubenolídeo.....	36

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AgNOR – Regiões organizadoras de nucléolos coradas por prata

BRCA – BReast CAncer susceptibility

EROs – Espécies reativas de oxigênio

IC50 – Concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular

MCF-7 – Células de adenocarcinoma mamário humano derivadas de um tumor de mama, desenvolvidas pela Michigan Cancer Foundation

MDA-MB-231 – Células de adenocarcinoma mamário humano derivadas de um tumor metastático de mama, desenvolvidas no MD Anderson Cancer Center

T47D – Células de adenocarcinoma ductal da mama humana

TIGAR – Regulador de glicólise e apoptose induzida por TP53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3	REFERÊNCIAL TEÓRICO	15
3.1	<i>PHYSALIS ANGULATA</i>	15
3.2	FITOTERÁPICOS	17
3.3	CICLO CELULAR E CÂNCER	19
3.4	CÂNCER DE MAMA	21
3.4.1	Tipos de câncer de mama	22
3.4.2	Fatores de risco	23
3.4.3	Diagnóstico	23
3.4.4	Tratamento	23
3.4.5	Prognóstico	24
3.4.6	Pesquisa e inovações.....	24
3.5	CÉLULAS MCF-7 E MDA-MB-231.....	25
3.6	CÉLULAS MCF-7.....	25
3.6.1	Características principais	25
3.6.2	Aplicações em pesquisa	26
3.7	CÉLULAS MDA-MB-231	26
3.7.1	Características principais	27
3.7.2	Aplicações em pesquisa	28
3.8	COMPARAÇÃO ENTRE MCF-7 E MDA-MB-231	28
4	METODOLOGIA.....	30
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO.....	35
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
	REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células anormais que podem invadir tecidos adjacentes e se disseminar para outras partes do corpo através da metástase (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2024). Essa patologia multifacetada é uma das principais causas de mortalidade no mundo, representando um grave problema de saúde pública global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). Além do mais, diversos tipos de câncer podem surgir em praticamente qualquer órgão ou tecido do corpo, sendo alguns mais comuns que outros.

A formação do câncer é um processo multimodal que envolve uma série de alterações genéticas e epigenéticas, resultando na desregulação do ciclo celular e na proliferação descontrolada das células malignas. Essas alterações podem ocorrer devido a mutações em genes específicos que controlam a divisão celular, reparo do DNA e morte celular programada, bem como por mudanças no ambiente epigenético da célula (ALBERTS *et al.* 2017; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o ponto de partida para o surgimento de um câncer é uma mutação genética no DNA da célula. Essa alteração faz com que a célula receba instruções erradas para suas atividades. Portanto, o processo de surgimento do câncer, conhecido como carcinogênese ou oncogênese, envolve diversos mecanismos e etapas complexas. Como exemplo das mutações genéticas, os proto-oncogenes que são genes normais que promovem a divisão celular e a sobrevivência celular. Entretanto, quando esses são mutados, tornam-se oncogenes, que dirigem a proliferação celular descontrolada. Nesse sentido, no câncer de mama, as mutações no gene HER2 são frequentemente observadas (HANAHAN; WEINBERG, 2011; VOGELSTEIN; KINZLER, 2004).

Além disso, os genes supressores de tumor como o TP53 e BRCA1/2, são fundamentais para a inibição do crescimento celular e indução da apoptose. Apesar disso, mutações que resultam na perda de função desses genes permitem que células danificadas continuem a se proliferar (WEINBERG, 2006).

Dessa forma, dentro dessa ampla variedade de manifestações e mecanismos que envolve as células, existem mais de 100 tipos de câncer que correspondem aos vários tipos de células presentes no corpo humano e que possuem características particulares, tanto em termos de origem quanto de comportamento biológico

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Além disso, para o triênio 2023-2025, estima-se que ocorram 704 mil novos casos de câncer. Porém, excluindo o câncer de pele não melanoma, esse número cai para 483 mil casos. Os tipos de câncer mais frequentes são o de mama feminina, com 73 mil casos novos, e o de próstata, com 71 mil casos. Em seguida, temos o câncer de cólon e reto (45 mil), pulmão (32 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (17 mil) (DE OLIVEIRA SANTOS *et al.* 2023). No entanto, apesar de todos os cânceres compartilhar o mesmo crescimento descontrolado de células anormais, as particularidades de cada tipo determinam a abordagem clínica e o manejo da doença.

Sendo assim, através dos dados mencionados, o câncer de mama é o mais frequente e a principal causa de mortalidade por câncer entre as mulheres no Brasil, com uma taxa de mortalidade ajustada por idade de 14,23 por 100 mil habitantes em 2019. Sendo as regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores taxas de incidência e mortalidade (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022). Este tipo de câncer se origina nas células dos ductos mamários ou dos lobos mamários. No entanto, fatores de risco incluem idade, histórico familiar, mutações genéticas (como BRCA1 e BRCA2) e exposição hormonal, enfatizando a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento do câncer de mama (GRADISHAR, 2018). O diagnóstico precoce é feito através de exames como mamografia, ultrassonografia e biópsia (BARROS *et al.* 2001; MALUF *et al.* 2023).

Nesse contexto, na iniciativa de buscar terapias mais eficazes, as plantas medicinais têm se destacado como uma alternativa promissora. A biodiversidade vegetal tem oferecido inúmeras moléculas bioativas com potencial terapêutico, especialmente em doenças como o câncer (GORDALIZA, 2007). Entre essas plantas, *Physalis angulata* tem ganhado atenção considerável devido às suas propriedades anticancerígenas.

Esse efeito é atribuído à capacidade da planta de modular vias de sinalização relacionadas à morte celular programada e ao bloqueio do ciclo celular em fases críticas. Além disso, pesquisas indicam que o uso de *Physalis angulata* pode reduzir a expressão de genes relacionados à angiogênese, um dos mecanismos essenciais para o crescimento e disseminação tumoral (DE OLIVEIRA SANTOS *et al.* 2023).

Outra característica importante é a baixa toxicidade observada em modelos *in vitro* e *in vivo*, sugerindo que essa planta pode ser uma fonte promissora para o

desenvolvimento de novos fármacos antitumorais (NOVITASARI; ROHMAWATY; ROSDIANTO, 2024). Os resultados até o momento reforçam o potencial terapêutico da *Physalis angulata* no tratamento do câncer de mama. Além disso, vale destacar a importância da pesquisa contínua com plantas medicinais para a descoberta de novas opções de tratamento menos tóxicas e mais acessíveis (BOIX-MONTESINOS *et al.* 2021).

Assim, a utilização de plantas medicinais tem se destacado como uma abordagem promissora na busca por tratamentos mais eficazes e menos tóxicos. Entre essas plantas, a *Physalis angulata* recebe atenção significativa devido às suas propriedades anticancerígenas (SILVA *et al.* 2023). Este trabalho, portanto, tem como objetivo, por meio de uma revisão integrativa da literatura, apresentar um levantamento sobre a *Physalis angulata* e o câncer de mama, seguido de uma análise detalhada de diversos estudos científicos que investigaram o potencial anticancerígeno dessa planta.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Investigar o potencial anticancerígeno da planta *Physalis angulata* em células de câncer de mama, através de uma análise detalhada das propriedades antiproliferativas e dos mecanismos de ação.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão bibliográfica abrangente sobre a planta *Physalis angulata*, destacando suas propriedades medicinais e seu histórico de uso em tratamentos fitoterápicos.
- Caracterizar as linhagens celulares de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231, descrevendo suas principais características.
- Avaliar os efeitos antiproliferativos do extrato de *Physalis angulata* nas células MCF-7 e MDA-MB-231 através de ensaios laboratoriais específicos.
- Investigar os mecanismos de ação do extrato de *Physalis angulata* em células cancerígenas, focando em processos como ciclo celular, apoptose e vias de sinalização.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Physalis angulata*

Physalis angulata (**Figura 1**) comumente conhecida como camapu, juá-de-capote ou balãozinho, pertence à família Solanaceae, uma família de plantas amplamente distribuída e conhecida por incluir espécies de grande importância econômica e medicinal, como tomate (*Solanum lycopersicum*), batata (*Solanum tuberosum*) e tabaco (*Nicotiana tabacum*). A planta é nativa das regiões tropicais das Américas, mas atualmente está amplamente distribuída em várias partes do mundo, incluindo Ásia, África e Oceania (RAGHU, 2012).

Figura 1: Planta da *Physalis angulata*



Fonte: Flora de Chipre, 2024.

Figura 2: Frutos da *Physalis angulata*



Fonte: Hortas e Flores, 2024.

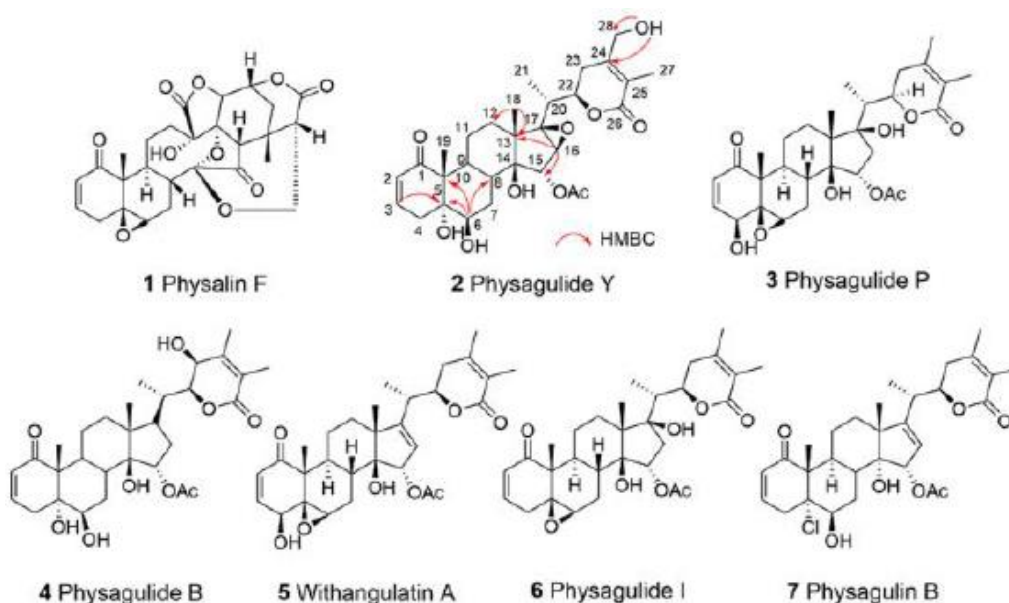
A *Physalis angulata* é uma erva anual que pode crescer até um metro de altura. Possui folhas ovais e dentadas, e flores amarelas com cinco pétalas. O fruto (**Figura 2**) é uma pequena baga amarelo, envolto em uma casca papirácea, que se assemelha a um balão, característica distintiva do gênero *Physalis*. Com isso, a

planta prefere áreas ensolaradas e solos bem drenados, sendo comum em terrenos baldios, margens de estradas e áreas cultivadas (SMITH, 2009).

Do ponto de vista fitoquímico, *Physalis angulata* é rica em compostos bioativos, incluindo alcaloides, flavonoides, saponinas e, especialmente, witanolídeos. No entanto, os witanolídeos são uma classe de esteroides lactônicos conhecidos por suas propriedades farmacológicas diversas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e anticancerígenos (GONÇALVES *et al.* 2020). Sendo assim, estudos recentes têm destacado o potencial terapêutico desses compostos, particularmente no tratamento do câncer, devido à sua capacidade de induzir apoptose e inibir a proliferação celular (ZHANG *et al.* 2023).

Além disso, a atividade anticancerígena de *Physalis angulata* tem sido objeto de diversos estudos, onde já demonstraram que os extratos da planta possuem efeito citotóxico contra várias linhas celulares de câncer. Este efeito é atribuído principalmente à presença de witanolídeos e seus compostos (**Figura 3**) que atuam em múltiplas vias de sinalização celular, resultando na inibição do crescimento tumoral e indução de morte celular programada (ZHANG *et al.* 2023). Ainda mais, outro estudo realizado por MA *et al.* (2017) identificou que a regulação negativa de TIGAR (um regulador da glicólise e da apoptose) sensibiliza as células cancerígenas ao tratamento com extratos de *Physalis angulata*, sugerindo um potencial abordagem combinada para aumentar a eficácia do tratamento anticâncer.

Figura 3: Compostos à base de Witanolídeos



Fonte: Zhang *et al.* 2023.

Além dos witanolídeos, como mencionado anteriormente, a planta contém outros compostos bioativos como flavonoides e saponinas, que contribuem para suas propriedades farmacológicas. Dito isto, flavonoides são conhecidos por suas atividades antioxidantes, que podem proteger as células do estresse oxidativo, um fator contribuinte para a carcinogênese. Saponinas, por outro lado, têm demonstrado possuir atividades imunomoduladoras e podem potencializar a resposta imunológica contra células tumorais (MONIKAWATI *et al.* 2011).

Não obstante, a *Physalis angulata* também tem sido utilizada na medicina tradicional em diversas culturas. Na medicina tradicional chinesa, é empregada no tratamento de doenças respiratórias, febres e inflamações. Na medicina ayurvédica, sistema de medicina alternativa desenvolvido na Índia, é usada para tratar distúrbios hepáticos e doenças infecciosas. À vista disso, esses usos tradicionais têm incentivado a pesquisa científica para validar e entender os mecanismos subjacentes às propriedades terapêuticas da planta (ARMANDARI *et al.* 2010).

No entanto, a presença de alcaloides tropânicos na planta requer cautela, pois esses compostos podem ser tóxicos em doses elevadas. Portanto, é crucial que os produtos derivados da planta sejam padronizados e que suas doses terapêuticas sejam cuidadosamente monitoradas (HSIEH *et al.* 2006).

Dessa forma, a *Physalis angulata* é uma planta com um vasto potencial terapêutico, especialmente no campo da oncologia. Sua riqueza em compostos bioativos, particularmente witanolídeos, a torna uma candidata promissora para o desenvolvimento de novos agentes anticancerígenos. Porém, mais estudos clínicos são necessários para confirmar sua eficácia e segurança em humanos. A combinação de seu uso tradicional com evidências científicas modernas destaca a importância de continuar explorando plantas medicinais como fontes valiosas de novos medicamentos.

3.2 Fitoterápicos

Fitoterápicos são medicamentos obtidos exclusivamente de matérias-primas vegetais, com eficácia e segurança comprovadas por estudos científicos. Sendo assim, eles se destacam por serem uma alternativa natural aos medicamentos sintéticos, oferecendo tratamentos para diversas condições de saúde com menor incidência de efeitos colaterais. Dito isto, a fitoterapia é uma prática milenar, utilizada desde as primeiras civilizações e continua a ser uma área de intensa pesquisa e

desenvolvimento na medicina contemporânea (CARVALHO, 2019).

Ademais, as plantas medicinais também contêm uma variedade de compostos bioativos, incluindo alcaloides, flavonoides, terpenos, glicosídeos e saponinas, que conferem suas propriedades terapêuticas. Além do mais, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a importância dos fitoterápicos e estimula seu uso racional, considerando-os como parte integral dos sistemas de saúde em muitos países.

Um exemplo notável de fitoterápico é o uso de ginseng (*Panax ginseng*), conhecido por suas propriedades adaptogênicas, ajudando o corpo a resistir ao estresse e melhorar a resistência física e mental. Com isso, estudos mostram que o ginseng pode melhorar a função cognitiva, reduzir a fadiga e atuar como um imunomodulador, aumentando a resposta imunológica do organismo (LUIZ *et al.* 2020).

Sendo assim, diversos fitoterápicos derivam de plantas específicas que se destacam no tratamento de diferentes tipos de câncer. A seguir, no **quadro 1** são mencionadas algumas plantas e seus compostos bioativos mais notáveis:

Quadro 1: Metabólitos secundários com atividade antineoplásica

Planta	Composto Bioativo	Atividade/Terapia	Fonte
<i>Handroanthus impetiginosus</i> (Ipê-roxo)	Lapachol	Apresenta atividade contra várias linhagens celulares cancerígenas.	NUNES <i>et al.</i> 2023
<i>Podophyllum peltatum</i> (Maçã-de-maio)	Podofilotoxina	Base para os fármacos etoposídeo e teniposídeo, usados no tratamento de câncer de pulmão e testículo.	HARTWELL, 1967
<i>Camptotheca acuminata</i> (Árvore-da-felicidade)	Camptotecina	Base para os fármacos irinotecano e topotecano, utilizados no tratamento de câncer colorretal e de ovário.	WALL <i>et al.</i> 1966

Continuação do Quadro 1: Metabólitos secundários com atividade antineoplásica

<i>Curcuma longa</i> (Açafrão-da-terra)	Curcumina	Possui potentes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes.	AGGARWAL <i>et al.</i> 2007
<i>Taxus brevifolia</i> (Teixo-do-pacífico)	Paclitaxel	Têm mostrado eficácia significativa no tratamento de diversos tipos de câncer. Atua interferindo na divisão celular, impedindo a proliferação de células cancerígenas.	GOODMAN, 1978
<i>Catharanthus roseus</i> (Vinca-de-madagáscar)	Vincristina e Vimblastina	São alcaloides utilizados no tratamento de vários tipos de câncer.	GOODMAN, 1978

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Além disso, os fitoterápicos também têm um papel importante no manejo de doenças metabólicas. Por exemplo, o chá verde (*Camellia sinensis*), rico em catequinas, tem demonstrado efeitos benéficos na redução do colesterol LDL e na melhoria da sensibilidade à insulina. Da mesma forma, o uso de alho (*Allium sativum*) tem sido associado à redução da pressão arterial e à melhoria da saúde cardiovascular (NIH, 2021).

Dessa forma, a integração de fitoterápicos na prática médica moderna exige um entendimento profundo de suas propriedades, dosagens adequadas e potenciais interações medicamentosas. Por isso, o desenvolvimento contínuo de pesquisas é fundamental para garantir a segurança e a eficácia desses tratamentos naturais.

3.3 Ciclo Celular e Câncer

O ciclo é dividido em quatro fases principais: G1 (fase de crescimento), S (síntese de DNA), G2 (preparação para mitose) e M (mitose), cada uma desempenhando um papel crítico na manutenção da integridade e funcionalidade das células (**Figura 4**).

Na fase G1, a célula experimenta um período de crescimento significativo, aumentando em tamanho e sintetizando proteínas e organelas essenciais para a próxima fase. Nesse estágio, a célula avalia se o ambiente é adequado para a divisão

e se o DNA está intacto e pronto para ser replicado. A fase G1 é fundamental para garantir que a célula esteja devidamente preparada antes de entrar na fase S, onde ocorre a síntese de DNA (ALBERTS *et al.* 2017; WEINBERG, 2006).

A partir disso, a transição da fase G1 para a fase S marca o início da replicação do DNA, processo pelo qual o material genético da célula é duplicado, assegurando que cada célula filha receba uma cópia completa do genoma. Durante a fase S, a célula ativa um complexo conjunto de proteínas responsáveis pela síntese e verificação do DNA, garantindo que a replicação ocorra de maneira precisa, evitando mutações que possam comprometer a viabilidade celular (WEINBERG, 2006).

Após a replicação do DNA, a célula entra na fase G2, um período de crescimento adicional e preparação para a mitose. Durante essa fase, a célula revisa o DNA recém-replicado para corrigir eventuais erros e produz proteínas e componentes estruturais necessários para a divisão mitótica. Esse processo garante que a célula esteja plenamente preparada para a mitose (HANAHAAN; WEINBERG, 2011; WEINBERG, 2006).

E por último, na fase M, ocorre a mitose, um processo altamente coordenado de divisão celular. Durante a mitose, os cromossomos duplicados são alinhados no centro da célula e, em seguida, segregados para as duas células filhas por meio de uma estrutura conhecida como fuso mitótico. No entanto, a correta segregação dos cromossomos é essencial para assegurar que cada célula filha receba o número correto de cromossomos, preservando a estabilidade genética (VOGELSTEIN; KINZLER, 2004; WEINBERG, 2006).

Contudo, a desregulação do ciclo celular é uma característica central da oncogênese, permitindo que células com danos no DNA continuem a se dividir descontroladamente. Os pontos de controle do ciclo celular, responsáveis por garantir a integridade do genoma, frequentemente se encontram comprometidos em células cancerosas, como será discutido a seguir. (WEINBERG, 2006; ALBERTS *et al.* 2017).

- **Fase G1/S:**

Nessa etapa, a transição da fase G1 para a fase S é controlada por proteínas como ciclina D e CDK4/6, que são inibidas pela proteína p53 em resposta a danos no DNA. A desregulação deste ponto de controle, com mutações que ativam CDKs ou inativam p53, é comum em células cancerosas (HANAHAAN; WEINBERG, 2011).

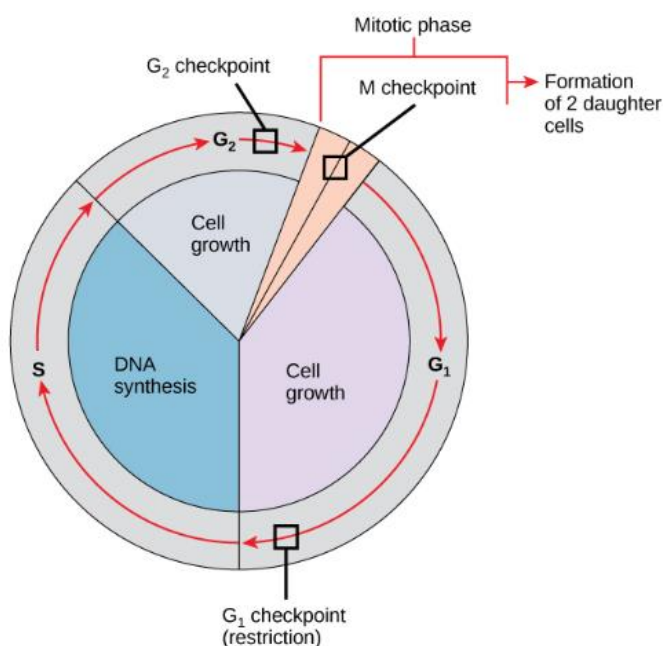
- **Fase G2/M:**

Nessa fase, o ponto de controle G2/M assegura que o DNA replicado esteja livre de danos antes da entrada na mitose. A proteína p53, junto com outras proteínas como Chk1/Chk2, regula essa transição, e sua inativação pode permitir a proliferação de células com danos no DNA (VOGELSTEIN; KINZLER, 2004).

- **Mitose:**

E por último, durante a mitose, a segregação correta dos cromossomos é essencial. Deficiências nos mecanismos que controlam essa separação, como mutações em componentes do fuso mitótico, podem resultar em aneuploidia, uma condição frequentemente observada em células tumorais (WEINBERG, 2006).

Figura 4: Pontos de verificação do ciclo celular.



Fonte: Imagem adaptada de Biology LibreTexts (2024).

3.4 Câncer de mama

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais prevalentes no mundo, sendo a principal causa de mortalidade por câncer entre as mulheres. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres, cerca de 2,3 milhões de casos novos foram estimados para o ano de

2020 em todo o mundo e 66.280 casos foram estimados para o Brasil em 2021. Esse tipo de câncer é particularmente prevalente nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, refletindo padrões observados em países desenvolvidos, onde a urbanização e mudanças nos estilos de vida, como dietas ricas em gorduras, sedentarismo e consumo de álcool, contribuem significativamente para o aumento dos casos (INCA, 2022).

A relevância de estudar o câncer de mama, e especificamente suas formas de tratamento, se justifica pela alta incidência e mortalidade associadas a essa doença. Embora os avanços na detecção precoce, como a mamografia, tenham melhorado significativamente as taxas de sobrevivência, a mortalidade permanece elevada, especialmente em países em desenvolvimento, onde o acesso a serviços de saúde de qualidade é limitado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). Isso indica a necessidade contínua de desenvolver tratamentos mais eficazes e acessíveis.

3.4.1 Tipos de Câncer de Mama

Existem vários tipos de câncer de mama, que são classificados de acordo com a localização das células tumorais e suas características histológicas. Os principais tipos incluem:

Carcinoma Ductal In Situ (DCIS): É o tipo mais comum de câncer de mama não invasivo. As células cancerígenas são confinadas aos ductos mamários e não invadem o tecido mamário circundante. É frequentemente detectado por mamografia (ARPS *et al.* 2023).

Carcinoma Lobular In Situ (LCIS): Embora não seja um verdadeiro câncer, LCIS é um marcador de risco para o desenvolvimento de câncer de mama invasivo. As células anormais estão confinadas aos lobos mamários (ROCHA *et al.* 2023; WEN *et al.* 2018).

Carcinoma Ductal Invasivo (IDC): Representa cerca de 80% dos casos de câncer de mama invasivo. As células cancerígenas se originam nos ductos mamários e invadem o tecido mamário circundante. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2024).

Carcinoma Lobular Invasivo (ILC): Representa aproximadamente 10% dos casos de câncer de mama invasivo. As células cancerígenas se originam nos lobos mamários e invadem o tecido mamário circundante (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2024).

Entretanto, existe outros tipos menos comuns como carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular e carcinoma papilífero. Cada tipo possui características histológicas distintas que influenciam o prognóstico e o tratamento.

3.4.2 Fatores de Risco

Os fatores de risco para o câncer de mama são variados e podem ser classificados em modificáveis e não modificáveis. Sendo assim, os fatores não modificáveis incluem a idade, pois o risco de câncer de mama aumenta com a idade, sendo mais comum em mulheres acima de 50 anos; o histórico familiar, onde ter um parente de primeiro grau com câncer de mama aumenta o risco; e as mutações genéticas, com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 associadas a um risco significativamente maior de câncer de mama e ovário.

Ademais, os fatores modificáveis incluem o estilo de vida, como uma dieta rica em gorduras, consumo excessivo de álcool, sedentarismo e obesidade, que são fatores de risco; e a exposição hormonal, onde o uso prolongado de terapia de reposição hormonal e contraceptivos orais pode aumentar o risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

3.4.3 Diagnóstico

O diagnóstico precoce é crucial para o sucesso do tratamento do câncer de mama. Os principais métodos de diagnóstico incluem a mamografia, que é a principal ferramenta de triagem e pode detectar lesões não palpáveis; a ultrassonografia, utilizada para complementar a mamografia, especialmente em mamas densas; a ressonância magnética (RM), indicada em casos de alto risco e para avaliação de extensão da doença; e a biópsia, que confirma o diagnóstico através da análise histopatológica de uma amostra de tecido mamário (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2024).

3.4.4 Tratamento

O tratamento do câncer de mama varia de acordo com o tipo e estágio da doença, bem como as características moleculares do tumor. As principais modalidades terapêuticas incluem a cirurgia, que pode ser conservadora (lumpectomia) ou radical (mastectomia), dependendo do tamanho e localização do

tumor, além da preferência da paciente. No entanto, a radioterapia é geralmente utilizada após a cirurgia conservadora para eliminar células residuais. Já no caso da quimioterapia é indicada em casos de tumores grandes, linfonodos positivos ou características agressivas, podendo ser administrada antes (neoadjuvante) ou após (adjuvante) a cirurgia. Ademais, a terapia hormonal é indicada para tumores que expressam receptores hormonais (ER/PR positivos). E por fim, a terapia alvo utiliza medicamentos que agem especificamente em alvos moleculares presentes nas células tumorais, como o Trastuzumabe para tumores HER2 positivos (PEREIRA, 2018; DE MATTOS OLIVEIRA, *et al.* 2024).

3.4.5 Prognóstico

O prognóstico do câncer de mama depende de vários fatores, incluindo o tipo histológico, estágio da doença no diagnóstico, características moleculares do tumor e resposta ao tratamento. No entanto, tumores detectados precocemente e com características favoráveis, como receptores hormonais positivos e ausência de superexpressão do HER2, geralmente têm um prognóstico melhor (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022; EISENBERG, 2000).

3.4.6 Pesquisa e Inovações

A pesquisa sobre câncer de mama tem avançado significativamente, com foco na compreensão das bases moleculares da doença e no desenvolvimento de terapias mais eficazes e menos tóxicas. Todavia, entre as inovações recentes estão a imunoterapia, que envolve terapias que estimulam o sistema imunológico a reconhecer e atacar células cancerígenas; a medicina de precisão, que utiliza abordagens que personalizam o tratamento com base no perfil genético do tumor e da paciente; e as terapias combinadas, que consistem na combinação de diferentes modalidades terapêuticas para melhorar a eficácia do tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

Portanto, o câncer de mama continua a ser um desafio significativo para a saúde pública, exigindo esforços contínuos em pesquisa, diagnóstico precoce e desenvolvimento de novos tratamentos. Sendo assim, a compreensão dos fatores de risco, tipos, métodos diagnósticos e opções de tratamento é essencial para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida das pacientes.

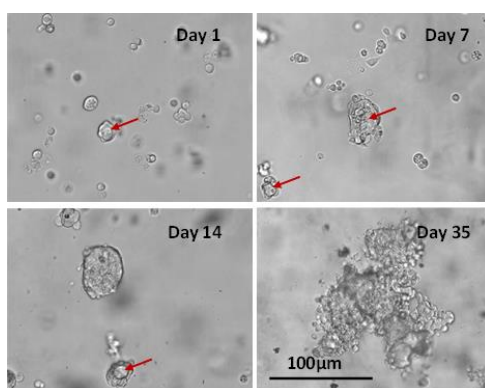
3.5 Células MCF-7 e MDA-MB-231

As células MCF-7 e MDA-MB-231 são linhas celulares amplamente utilizadas em pesquisas sobre câncer de mama devido às suas características distintas e representativas de diferentes subtipos da doença. Diante disso, ambas as linhas celulares foram derivadas de pacientes com carcinoma mamário, mas apresentam perfis moleculares e comportamentais diferentes, tornando-as ferramentas valiosas para o estudo da biologia do câncer de mama e para a avaliação de novos tratamentos (GARCIA GARCIA, MARIELA, 2019).

3.6 Células MCF-7

A linha celular MCF-7 (**Figura 5**) foi isolada em 1970 a partir de uma metástase de um adenocarcinoma mamário de uma mulher de 69 anos. Essas células são positivas para os receptores de estrogênio (ER+), o que as torna um modelo ideal para estudar o câncer de mama dependente de hormônios (SOULE et al, 1973). Com isso, devido à expressão dos receptores de estrogênio, as células MCF-7 respondem à terapia hormonal, como o tamoxifeno, que é utilizado para tratar cânceres de mama ER+ (INSTITUTO ONCOGUIA, 2024; SIMÕES, 2014).

Figura 5: Cultura 3D de longo prazo de células de câncer de mama MCF7 em VitroGel Hydrogel Matrix



Fonte: TheWell Bioscience (2021).

3.6.1 Características Principais

As células MCF-7 apresentam uma morfologia epitelial, crescem aderidas ao substrato e formam monocamadas em cultura. No entanto, elas são moderadamente agressivas e têm uma capacidade limitada de formar metástases quando comparadas

a outras linhas celulares de câncer de mama (BROUSSARD *et al.* 2017). Além disso, as células MCF-7 expressam baixos níveis de HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2), caracterizando-se como HER2-.

3.6.2 Aplicações em Pesquisa

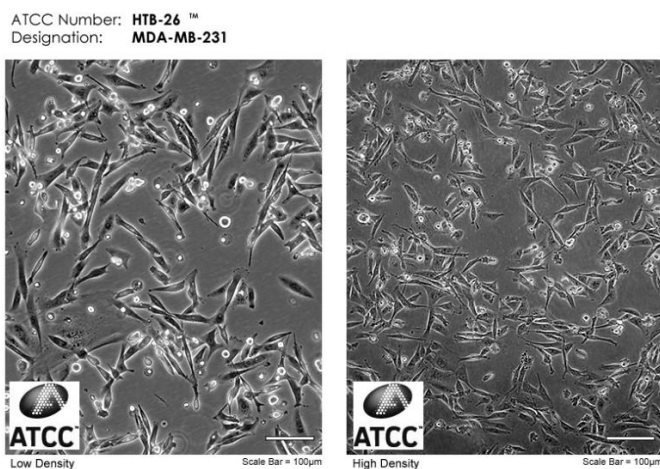
Estudos com MCF-7 são essenciais para entender a resistência a terapias hormonais e para o desenvolvimento de novos moduladores de receptores de estrogênio. Elas são amplamente utilizadas para investigar vias de sinalização dependentes de estrogênio e suas interações com outras vias de sinalização celular. Além disso, testes com novas drogas frequentemente utilizam MCF-7 para avaliar a eficácia de agentes anticancerígenos direcionados a tumores luminais.

Todavia, as células MCF-7 possuem um perfil genético bem caracterizado, o que facilita a comparação de resultados entre diferentes estudos. Elas são frequentemente usadas para investigar mutações específicas e alterações genéticas associadas ao câncer de mama. Com isso, as MCF-7 são utilizadas em modelos de cultura com outras células, como fibroblastos e células do sistema imunológico, para estudar as interações tumorais no microambiente do câncer. Sendo assim, isso ajuda a entender como o tumor interage com o tecido circundante e como essas interações podem ser alvo de terapias (BROUSSARD *et al.* 2017; COMÇA *et al.* 2015).

3.7 Células MDA-MB-231

As células MDA-MB-231 (**Figura 6**) foram isoladas em 1973 de uma mulher com adenocarcinoma mamário metastático (NOGUEIRA, 2017). No entanto, estas células são caracterizadas por não expressarem os receptores de estrogênio, progesterona e HER2, sendo classificadas como células de câncer de mama triplo-negativo (ATCC, 2024). Apesar disso, a ausência desses receptores torna o tratamento do câncer de mama triplo-negativo mais desafiador, uma vez que essas células não respondem a terapias hormonais ou a tratamentos que visam o receptor HER2.

Figura 6: Células MDA-MB-231 em cultura



Fonte: ATCC (2024).

3.7.1 Características Principais

As células MDA-MB-231 são conhecidas por sua alta agressividade, capacidade invasiva e potencial metastático. Elas têm uma morfologia fibroblastoide e exibem uma alta taxa de motilidade, o que facilita sua disseminação para outras partes do corpo. Entretanto, estudos mostram que essas células têm a capacidade de invadir tecidos adjacentes e formar metástases, principalmente nos ossos, pulmões e cérebro (WAGNER, 2022).

Devido às suas características agressivas, as células MDA-MB-231 são amplamente utilizadas em pesquisas para investigar os mecanismos moleculares e celulares subjacentes ao câncer de mama triplo-negativo. Com isso, pesquisadores utilizam essa linha celular para estudar a sinalização celular, migração, invasão e metástase, bem como para testar a eficácia de novos tratamentos que não dependem de vias hormonais (WAGNER, 2022; NCI, 2024).

Diante disso, as células MDA-MB-231 expressam várias moléculas que contribuem para sua natureza invasiva e metastática, incluindo metaloproteinases de matriz (MMPs), que degradam a matriz extracelular, facilitando a invasão celular. Além disso, estas células apresentam mutações em genes importantes como o p53, que é um supressor tumoral crucial, e a K-Ras, que está envolvida na sinalização de crescimento celular (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

3.7.2 Aplicações em Pesquisa

São frequentemente utilizadas em estudos de câncer de mama triplo-negativo, caracterizado pela ausência de receptores de estrogênio, progesterona e HER2, o que torna este tipo de câncer mais difícil de tratar com terapias hormonais (INSTITUTO ONCOGUAIA, 2020). Devido à sua alta capacidade invasiva, as MDA-MB-231 são amplamente utilizadas para estudar os mecanismos de invasão e metástase em câncer de mama. Com isso, as pesquisas focam na identificação de genes e proteínas que contribuem para a capacidade das células de migrar e invadir tecidos adjacentes e distantes. Isso se torna essencial para entender como o câncer de mama se espalha e para desenvolver intervenções que possam interromper esse processo (SANTOS, 2011).

Além do mais, as MDA-MB-231 são utilizadas para testar novos agentes quimioterápicos e terapias-alvo, especialmente aqueles que visam vias de sinalização específicas em cânceres triplo-negativos (RAUT *et al.* 2023). Isso inclui a investigação de inibidores de tirosina-quinase, anticorpos monoclonais e outros compostos que possam interferir nos processos celulares críticos para o crescimento e sobrevivência das células cancerígenas (NAPOLEÃO *et al.* 2018).

E por último, na pesquisa de biologia celular, as MDA-MB-231 são também empregadas para investigar os processos de transição epitelial-mesenquimal (EMT), resistência a drogas e outras características associadas a cânceres mais agressivos (COSTA, 2018). Além disso, estudos sobre EMT são particularmente importantes, pois este processo é fundamental para a invasão e metástase das células tumorais. Portanto, a pesquisa sobre resistência a drogas visa entender como as células cancerígenas desenvolvem resistência aos tratamentos quimioterápicos, com o objetivo de encontrar maneiras de superar essa resistência.

3.8 Comparação entre MCF-7 e MDA-MB-231

As células MCF-7 e MDA-MB-231 representam modelos complementares no estudo do câncer de mama devido às suas características contrastantes. Além do mais, as MCF-7 são um modelo para câncer de mama luminal com comportamento menos agressivo e responsividade a hormônios, já as MDA-MB-231 servem como modelo para câncer mais agressivos e resistência a terapias convencionais (SOUZA *et al.* 2018).

Portanto, a pesquisa sobre novas terapias é crucial, especialmente terapias que utilizam compostos naturais. Ademais, recentemente, tem havido um interesse crescente em plantas medicinais como a *Physalis angulata*, que demonstrou propriedades anticancerígenas promissoras em estudos pré-clínicos (NOVITASARI *et al.* 2024). Dessa forma, investigar o potencial anticancerígeno de *Physalis angulata* no tratamento do câncer de mama é particularmente relevante, pois essa abordagem pode levar ao desenvolvimento de medicamentos que são não apenas eficazes, mas também menos tóxicos que as terapias convencionais, melhorando assim a qualidade de vida das pacientes.

4 METODOLOGIA

Este estudo é de natureza bibliográfica, focado na análise e síntese de dados disponíveis na literatura científica de forma abordar o uso da planta *Physalis angulata* como um agente antiproliferativo no tratamento do câncer de mama dando ênfase na sua eficácia. As fontes de dados utilizadas para esta pesquisa incluem bases de dados científicas renomadas como o Periódicos CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a National Library of Medicine (PubMed).

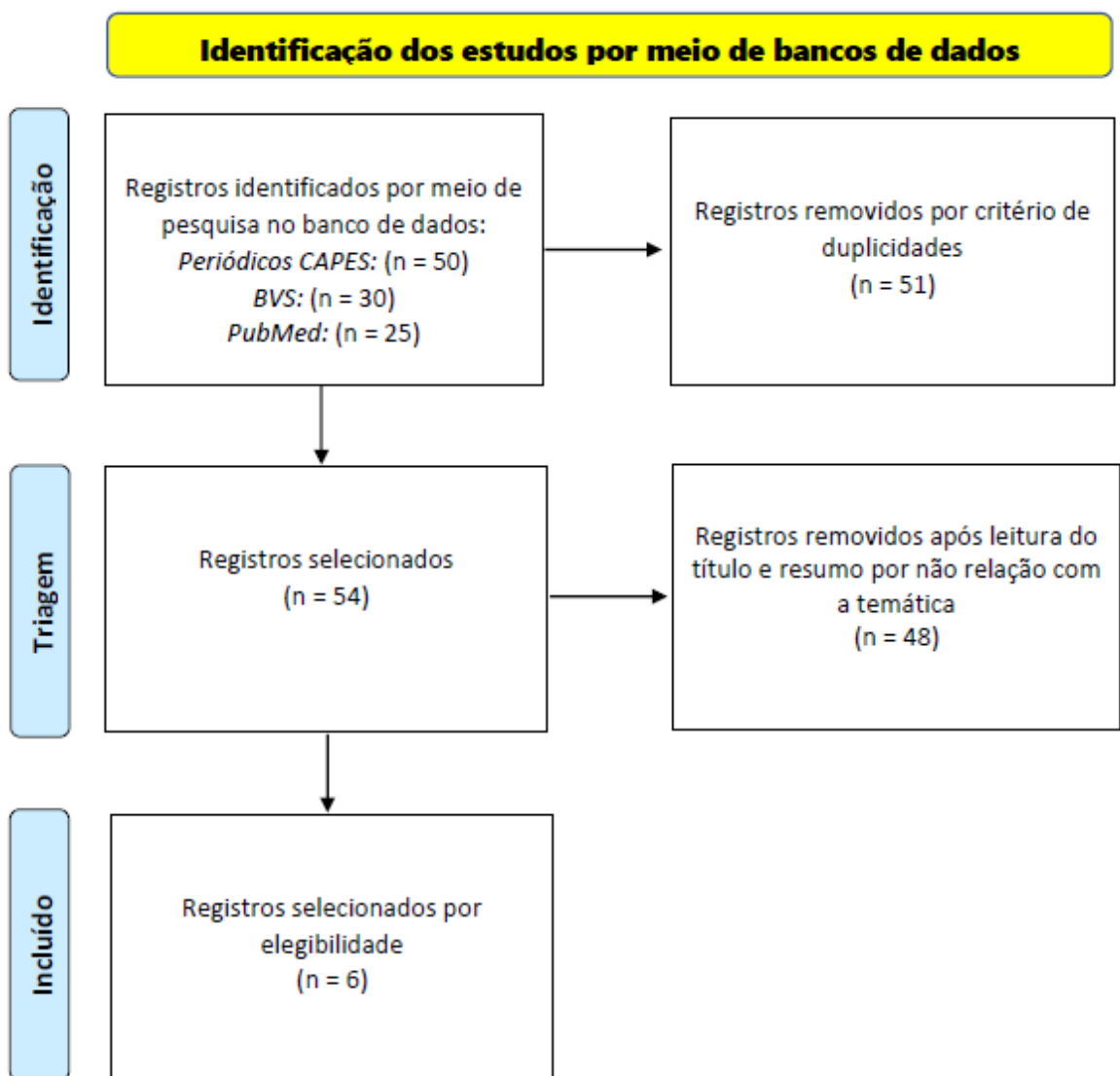
Com isso, essas bases de dados foram selecionadas devido ao seu amplo acervo de trabalhos científicos publicados na área de ciências da saúde. A seleção dos artigos foi realizada entre os anos de 2000 até julho de 2024 com os seguintes descritores “*Physalis angulata*” e “Câncer” no título e resumo.

Portanto, foram excluídos os que estavam em duplicidade nas bases de dados consultadas e que não citam especificamente o câncer de mama no título e/ou resumo. Foram incluídos artigos que investigam os efeitos antiproliferativos da *Physalis angulata* em células de câncer de mama publicados entre os anos de 2000 até julho 2024.

5 RESULTADOS

A partir da busca nas bases de dados com os descritores supracitados foram recuperados 105 artigos, somatório das bases de dados Periódicos CAPES, BVS e PubMed. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade permaneceram 6 artigos (**Quadro 2**). Abaixo, no fluxograma (**Figura 7**), apresenta-se os dados relacionados à escolha dos estudos que foram incluídos.

Figura 7: Fluxograma das fases de seleção de acordo com critérios do PRISMA 2009.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Quadro 2: Estudos utilizados para a construção da revisão integrativa

Referência	Objetivo do Estudo	Metodologia	Principais Resultados
Zhang et al. 2023.	Investigar o potencial anticâncer de inibidores de GLUT1 baseados em witanolídeos de <i>Physalis angulata</i> .	Utilização de uma nanoplateforma biomimética de membrana celular (CM@Fe3O4/MIL-101) para separação de inibidores de GLUT1, identificação de novos witanolídeos e ensaios de citotoxicidade em células MCF-7.	Dos sete compostos à base de witanolida identificados. A fisagulida Y demonstrou a atividade antitumoral inibitória mais potente com um valor de IC50 de $18,02 \pm 7,15 \mu\text{M}$ em células cancerígenas humanas MCF-7.
Gao et al. 2017.	Investigar a citotoxicidade dos witanolídeos de <i>Physalis angulata</i> .	Foi avaliada a citotoxicidade dos compostos isolados contra linhagens celulares de câncer humano, como MG-63 (osteossarcoma), HepG-2 (hepatoma) e MDA-MB-231 (câncer de mama), determinando os valores de IC50 para cada um deles.	A fisagulida P demonstrou significativa citotoxicidade contra as linhagens celulares humanas (osteossarcoma), (hepatoma) e (câncer de mama), com valores de IC50 de $3,50 \mu\text{M}$, $4,22 \mu\text{M}$ e $15,74 \mu\text{M}$, respectivamente.
Ma et al. 2017.	Investigar o papel do TIGAR e do EROs na apoptose induzida pelo fisapubenolídeo e na formação de autofagossomos em células de carcinoma de mama humano MDA-MB-231 e MCF-7.	Silenciamento de TIGAR por siRNA, tratamento com fisapubenolídeo e ensaios de citotoxicidade em células MDA-MB-231 e MCF-7. Juntamente com estudos de apoptose (anexina V/PI), formação de autofagossomos (microscopia de fluorescência) e geração de EROs.	Inibiu o crescimento celular e induziu apoptose em células de carcinoma de mama. A Elevação de EROs contribuiu para a apoptose e formação de autofagossomos, com regulação negativa do TIGAR intensificando esses efeitos. Estudos <i>in vivo</i> mostraram que a fisapubenolídeo interrompeu o crescimento tumoral por apoptose induzida por EROs.

Continuação do Quadro 2: Estudos utilizados para a construção da revisão integrativa

Monikawati et al. 2011.	Investigar a atividade antiproliferativa do extrato etanólico de ervas de <i>Physalis angulata</i> (Ciplukan) na carcinogênese mamária induzida por 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) em ratos.	Tratamento de ratos com carcinogênese mamária induzida por DMBA com extrato etanólico de <i>Physalis angulata</i>, análise histopatológica (coloração HE) e avaliação da atividade proliferativa celular método AgNOR.	O extrato etanólico de <i>Physalis angulata</i> inibiu a proliferação celular e induziu a parada do ciclo celular. A análise histopatológica mostrou diferenças significativas na morfologia celular entre os grupos tratados e de controle. O método AgNOR indicou uma diminuição na ocorrência de pontos negros, sugerindo atividade antiproliferativa.
Armandari et al. 2010.	Investigar a combinação sinérgica do extrato etanólico de ervas de <i>Physalis angulata</i> (Ciplukan) e doxorrubicina em células de câncer de mama T47D.	Testes de citotoxicidade do extrato etanólico de <i>Physalis angulata</i> e sua combinação com doxorrubicina em células T47D usando ensaio MTT para obter o valor de IC50 e índice de combinação (CI).	O extrato etanólico de <i>Physalis angulata</i> mostrou atividade citotóxica com IC50 de 160 µg/ml. A combinação com doxorrubicina mostrou efeito sinérgico (CI<1,0) em concentrações de 80 µg/ml-2 nM, 80 µg/ml-4 nM, e 80 µg/ml-8 nM. A combinação potencializou a eficácia da doxorrubicina, sugerindo que o extrato pode ser aplicado como coadjuvante na quimioterapia do câncer de mama.

Continuação do Quadro 2: Estudos utilizados para a construção da revisão integrativa

Hsieh et al. 2006	Investigar como <i>Physalis angulata</i> induz a parada na fase G2/M em células de câncer de mama humano	Tratamento de células de câncer de mama MDA-MB-231 com extrato de <i>Physalis angulata</i> , análise do ciclo celular por citometria de fluxo, avaliação da expressão de proteínas reguladoras do ciclo celular (cyclin A, cyclin B1, p21, p27) e fosforilação de Chk2 e Cdc25C	O extrato de <i>Physalis angulata</i> induziu a parada na fase G2/M em células MDA-MB-231. A inibição da síntese ou estabilidade de mRNA e proteínas de cyclin A e cyclin B1, aumento dos níveis de p21 e p27, e fosforilação de Chk2 e Cdc25C contribuíram para essa parada.
--------------------------	--	---	---

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

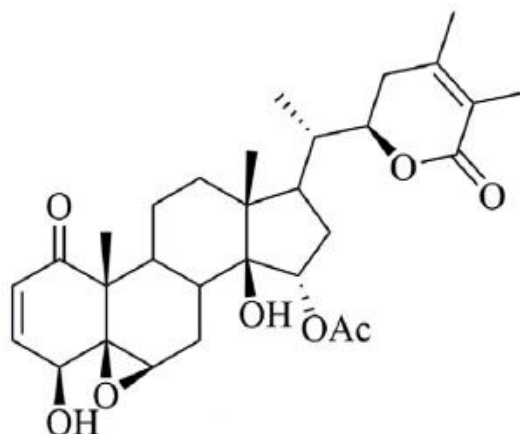
6 DISCUSSÃO

6.1 Inibição da viabilidade celular

A *Physalis angulata* tem mostrado um potencial significativo na inibição da viabilidade celular de várias linhagens de câncer, particularmente em câncer de mama. Zhang *et al.* (2023) identificaram inibidores da proteína transportadora de glicose 1 (GLUT1) baseados em witanolídeos derivados da *Physalis angulata*, demonstrando uma atividade anticancerígena promissora. Esses compostos, mostrou-se eficaz na inibição do transportador que é essencial para a absorção de glicose para as células. Com isso, Zhang *et al.* (2023) evidenciaram que a inibição do GLUT1 reduz a captação de glicose, diminuindo o metabolismo energético e aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) levando a parada do ciclo celular e à morte celular. Portanto, entre os compostos estudados, a fisagulida Y foi a mais eficaz em bloquear o GLUT1, inibindo a captação do substituto da glicose 2-nbdg tanto dentro quanto fora das células.

Por outro lado, os resultados obtidos por Ma *et al.* (2017) com a fisapubenolídeo (**Figura 8**) demonstraram uma inibição significativa do crescimento das células MDA-MB-231 e MCF-7, de maneira dependente tanto da dose quanto do tempo de exposição. Para as células MCF-7, uma concentração de 4 μM do extrato foi suficiente para inviabilizar 50% das células em 24 horas, enquanto para as células MDA-MB-231, uma concentração de 5 μM inviabilizou aproximadamente 70% das células no mesmo período, sendo utilizado adriamicina no controle. Esses achados reforçam a eficácia dos compostos derivados da *Physalis angulata* na inibição da viabilidade de células cancerígenas, destacando seu potencial como agentes terapêuticos no tratamento do câncer de mama.

Figura 8: Estrutura química da fisapubenolídeo



Fonte: Ma *et al.* (2017)

6.2 Indução de Apoptose

A indução de apoptose é um dos principais mecanismos pelos quais a *Physalis angulata* manifesta suas propriedades anticancerígenas. A apoptose é um processo de morte celular programada essencial para a manutenção da homeostase tecidual e para a eliminação de células danificadas ou potencialmente perigosas, como as células cancerosas (HSIEH *et al.* 2006). Em concordância com esses achados, uma análise realizada por Ma *et al.* (2017) indicou que compostos como o fisapubenolídeo, isolados da *Physalis angulata*, desencadeiam apoptose em células MDA-MB-231 e MCF-7 de câncer de mama humano. No caso das células MDA-MB-231 tratadas com fisapubenolídeo (PB), foram observados sinais claros de indução de apoptose, como a evidente condensação de cromatina, uma característica de células em processo de morte programada, em comparação com as células do grupo controle. Esses achados reforçam o potencial apoptótico do composto. Assim, os estudos indicam que a indução de apoptose por compostos da *Physalis angulata* é um mecanismo consistente e eficaz na inibição do crescimento de células cancerígenas.

Para confirmar a apoptose induzida pelo fisapubenolídeo (PB), os pesquisadores utilizaram citometria de fluxo, marcando as células MDA-MB-231 e MCF-7 com os anticorpos Anexina V-APC e 7-amino-actinomicina D (7-AAD). Essa técnica permitiu uma análise detalhada da apoptose celular, sendo observado que, após 24 horas de tratamento com diferentes concentrações de PB, aproximadamente 10 a 35% das células apresentaram sinais de apoptose. O grupo controle, que não foi

tratado com o composto, não exibiu o mesmo nível de apoptose, reforçando a eficácia do PB em induzir morte celular programada nas células cancerígenas. Esses resultados destacam a potencialidade do fisapubenolídeo como agente antiproliferativo no tratamento do câncer de mama.

6.3 Bloqueio do ciclo celular

O ciclo celular é um processo altamente regulado que controla a divisão e proliferação das células, sendo que a interrupção desse ciclo pode impedir a multiplicação de células cancerosas. O extrato de *Physalis angulata* (PA) interfere nesse processo, causando, principalmente, um bloqueio na fase G2/M, fase crítica em que a célula se prepara para a mitose (HSIEH *et al.* 2006). Esse bloqueio impede que as células completem a divisão celular, resultando na parada do ciclo celular e, conseqüentemente, na morte celular.

Hsieh *et al.* (2006) observaram que, em células tratadas com compostos de *Physalis angulata* (PA), houve uma regulação negativa das ciclinas e das quinases dependentes de ciclinas (CDKs), elementos essenciais para a progressão do ciclo celular. A progressão do ciclo é amplamente controlada pelas ciclinas, que atuam como unidades reguladoras das CDKs. Os níveis de ciclina A diminuíram de maneira dependente da dose do extrato de *Physalis angulata*. Isso foi evidenciado pelas bandas mais fracas em concentrações mais altas de PA (400 e 600 µg/ml) em comparação com as concentrações mais baixas (0 e 200 µg/ml). Em relação à ciclina B1, a diminuição significativa foi observada apenas na concentração de 600 µg/ml de PA, onde as bandas nas concentrações de 0, 200 e 400 µg/ml eram semelhantes, mas a banda na concentração de 600 µg/ml era visivelmente mais fraca.

Esses resultados indicam que o extrato de *Physalis angulata* regula negativamente as ciclinas e CDKs e bloqueia a fase G2/M do ciclo celular, essenciais para a progressão do ciclo celular. Portanto, a *Physalis angulata* demonstra um mecanismo eficaz na inibição do crescimento de células cancerígenas, reforçando seu potencial como agente terapêutico no tratamento do câncer.

Comparando esses achados com os de Ma *et al.* (2017), que também investigaram os efeitos de compostos isolados de *Physalis angulata*, observa-se que ambos os estudos corroboram a eficácia desses compostos na indução de apoptose e na interrupção do ciclo celular em células de câncer de mama. Enquanto, Hsieh *et al.* (2006) focaram na regulação das ciclinas e CDKs, Ma *et al.* (2017) destacaram a

indução de apoptose como um mecanismo adicional de ação. Dessa forma, esses estudos complementares reforçam a robustez dos efeitos anticancerígenos da *Physalis angulata*.

6.4 Atividade antiproliferativa *in vivo*

A atividade antiproliferativa do extrato etanólico de *Physalis angulata* (PEE) foi avaliada por meio da análise histopatológica e da expressão da proliferação celular em ratas com carcinogênese mamária induzida por 7,12-dimetilbenz[a]antraceno (DMBA). O estudo (MONIKAWATI *et al.* 2011) foi realizado com cinco grupos, cada um contendo cinco ratos. O DMBA foi dissolvido em óleo de milho e administrado por via oral na dosagem de 20 mg/kg de peso corporal, duas vezes por semana, nas primeiras cinco semanas. Já o PEE foi administrado diariamente durante a 9ª e 10ª semana, onde nesse fim os ratos foram sacrificados e as amostras mamárias foram coletadas para análise histopatológica do experimento.

Monikawati *et al.* (2011) utilizaram o ensaio proliferativo com coloração AgNOR para avaliar a capacidade do PEE de inibir a proliferação celular em mamas de ratos com carcinogênese induzida por DMBA. A coloração AgNOR é um método que identifica a atividade proliferativa das células por meio de pontos pretos corados com prata (AgNORs), que são visíveis nos núcleos celulares. O grupo controle DMBA, que não recebeu tratamento com PEE, apresentou uma maior quantidade de pontos pretos, indicando alta atividade proliferativa. Em contrapartida, os grupos tratados com PEE, tanto na dosagem de 750 mg/kg quanto na de 1.500 mg/kg de peso corporal, mostraram uma redução significativa na quantidade de pontos pretos em comparação ao grupo controle.

Esses resultados sugerem que o extrato de *Physalis angulata* tem potencial para reduzir a proliferação celular em casos de carcinogênese mamária induzida, reforçando seu papel como um possível agente quimiopreventivo contra o câncer de mama. No entanto, são necessários mais estudos para compreender melhor os mecanismos moleculares envolvidos nesse efeito.

6.5 Sinegismo entre *Physalis angulata* e Doxorrubicina

A doxorrubicina é um dos quimioterápicos mais amplamente utilizados no tratamento do câncer de mama. No entanto, em doses elevadas, pode causar efeitos

adversos, como náusea, vômito, imunossupressão e toxicidade cardíaca. Para mitigar essa toxicidade, busca-se combinar a quimioterapia com ervas naturais. Com isso, um estudo foi conduzido para investigar a atividade citotóxica do extrato etanólico de *Physalis angulata* e sua combinação com doxorrubicina em células de câncer de mama T47D (ARMANDARI *et al.* 2010). A atividade citotóxica foi testada utilizando o ensaio colorimétrico MTT, que permitiu determinar o valor de IC50 e o índice de combinação (CI).

De acordo com Armandari *et al.* (2010), o extrato etanólico de *Physalis angulata* (PEE) demonstrou reduzir a viabilidade das células T47D de maneira dependente da dose, evidenciando sua ação antiproliferativa. No experimento, as células T47D foram incubadas com concentrações crescentes de 1, 10, 50, 100, 250, 500, 750 e 1.000 µg/ml de PEE por 24 horas a 37°C. O valor de IC50, que representa a concentração necessária para reduzir em 50% a viabilidade celular, foi determinado em 160 µg/ml. Esse dado revela que a dose de 160 µg/ml de PEE foi suficiente para inviabilizar metade das células em estudo, demonstrando sua efetividade em inibir a proliferação celular.

Além disso, o estudo avaliou a combinação do extrato de *Physalis angulata* com o quimioterápico doxorrubicina. O índice de combinação (CI), que indica o tipo de interação entre os dois agentes, mostrou um efeito sinérgico nas concentrações de 80 µg/ml de PEE combinadas com 2 nM, 4 nM e 8 nM de doxorrubicina. Nesses casos, o CI foi menor que 1,0, o que indica sinergia, ou seja, a combinação dos compostos resultou em uma maior eficácia antiproliferativa do que o uso isolado de cada agente. Por outro lado, em concentrações mais baixas do extrato, o valor de CI foi superior a 1,0, sugerindo um efeito antagonista, onde a combinação dos compostos não potencializou os resultados, mas sim os atenuou.

Dessa forma, Armandari *et al.* (2010) sugerem o uso potencial de tratamentos combinados para reduzir os efeitos colaterais da quimioterapia. Esses achados se alinham aos estudos de Zhang *et al.* (2023) e Ma *et al.* (2017), que demonstraram que os compostos derivados da *Physalis angulata* são eficazes na inibição da viabilidade de células cancerígenas, intensificando os resultados positivos como agentes antiproliferativos. Portanto, esses resultados indicam que *Physalis angulata* pode ser uma adição valiosa ao arsenal terapêutico contra o câncer de mama, tanto como agente isolado quanto em combinação com tratamentos convencionais. Além disso, a evidência de sua eficácia na inibição do crescimento

celular, indução de apoptose e potencial sinérgico com quimioterápicos já estabelecidos sugere que os compostos derivados dessa planta merecem investigação mais aprofundada em estudos pré-clínicos e clínicos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados, há fortes indícios de que os compostos derivados da *Physalis angulata*, especialmente os witanolídeos, possuem uma capacidade significativa de inibir a viabilidade celular, induzir apoptose, aumentar as espécies reativas de oxigênio (EROs) e bloquear o ciclo celular. Esses mecanismos são fundamentais para a eficácia de agentes anticancerígenos.

Além do mais, os estudos revisados, incluindo os de Gao *et al.* (2017), Ma *et al.* (2017) e Zhang *et al.* (2023), reforçam a eficácia dos compostos da *Physalis angulata* em diferentes contextos de tratamento do câncer de mama. A indução de apoptose e o aumento nas espécies reativas de oxigênio foram identificados como mecanismos centrais na ação anticancerígena dos witanolídeos. Além disso, a capacidade desses compostos de bloquear o ciclo celular, como demonstrado por Hsieh *et al.* (2005), contribui para a inibição do crescimento tumoral.

Adicionalmente, o extrato etanólico de *Physalis angulata* mostrou atividade antiproliferativa significativa em modelos de carcinogênese mamária induzida em ratos, conforme os achados de Monikawati *et al.* (2011). A combinação sinérgica de *Physalis angulata* com doxorrubicina, relatada por Armandari *et al.* (2010), também evidencia o potencial dessa planta em terapias combinadas, aumentando a eficácia anticancerígena e possivelmente reduzindo os efeitos adversos dos quimioterápicos.

Portanto, os resultados obtidos são promissores e abrem caminho para futuras investigações sobre o uso terapêutico de *Physalis angulata* no tratamento do câncer de mama. No entanto, é crucial a realização de ensaios clínicos para validar a eficácia e segurança destes compostos em humanos. Além do mais, este estudo contribui para o corpo de conhecimento sobre plantas medicinais com potencial anticancerígeno, destacando *Physalis angulata* como uma fonte promissora de novos agentes terapêuticos.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, et al. **Biologia molecular da célula**. Artmed Editora, 2017.

AGGARWAL, B. B.; SUNDARAM, C.; MALANI, N.; ICHIKAWA, H. **Curcumina**: o ouro sólido indiano. Os alvos moleculares e usos terapêuticos da curcumina na saúde e na doença. 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Site oficial. Disponível em: <https://www.cancer.org/>. Acesso em: 7 ago. 2024.

ARMANDARI, I.; LESTARI, P.; KARTINA, E. Synergistic Combination of Ciplukan (*Physalis angulata* L.) and 5-Fluorouracil in Cancer Therapy. **Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention**, v. 1, n. 2, p. 55-64, 2010.

ARPS, DP, Healy, P., Zhao, L., Kleer, CG, & Pang, JC (2013). Carcinoma ductal invasivo com características lobulares: um estudo de comparação com carcinomas ductal invasivo e lobular invasivo da mama. **Breast cancer research and treatment**, 138, 719-726.

ATCC. Cell Line Description. Disponível em: <https://www.atcc.org>. Acesso em: 23 jul. 2024

BARROS, A. C. S. D. et al. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. **AMB/CFM-Projeto Diretrizes**, p. 1-15, 2001.

Biology LibreTexts. Disponível em: [https://bio.libretexts.org/Courses/Lumen_Learning/Biology_for_Non-Majors_I_\(Lumen\)/07%3A_Cell_Division/7.04%3A_Cell_Cycle_Checkpoints](https://bio.libretexts.org/Courses/Lumen_Learning/Biology_for_Non-Majors_I_(Lumen)/07%3A_Cell_Division/7.04%3A_Cell_Cycle_Checkpoints). Acesso em: 21 de agosto de 2024.

BOIX-MONTESINOS, P.; SORIANO-TERUEL, P. M.; ARMIÑÁN, A.; ORZÁEZ, M.; VICENT, M. J. The past, present, and future of breast cancer models for nanomedicine development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 173, p. 306-330, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.018>.

BROUSSARD, J. P.; et al. Morphology and growth characteristics of MCF-7 cells in two-dimensional and three-dimensional cultures. **Cell & Tissue Research**, v. 367, n. 3, p. 637-644, 2017.

CARVALHO, J. C. T. **Introdução à Fitoterapia**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2019.

COMŞA, Ş.; CÎMPEAN, A. M.; RAICA, M. **The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line**: 40 years of Experience in Research. **Anticancer Research**, v. 35, n. 6, p. 3147-3154, jun. 2015.

COSTA, et al. **Efeito das interações célula-matriz extracelular na transição epitélio-mesênquima do carcinoma de mama**: papel de integrinas. 2018.

DE MATTOS OLIVEIRA, Carlos Walmyr et al. Desafios no diagnóstico e tratamento do Carcinoma de Mama: uma revisão sistemática. **OBSERVATÓRIO DE LA ECONOMÍA LATINOAMERICANA** , v. 7, pág. e5719-e5719, 2024.

SANTOS, Emerson de Souza. **Análise por microarray de genes diferencialmente expressos em linhagem celular de câncer de mama (MDA-MB-231) tratada com o peptídeo bioativo da laminina C16**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

EISENBERG, Ana Lucia Amaral. Fatores prognóstico do câncer de mama. **Rev. bras. mastologia**, p. 75-87, 2000.

FETT-CONTE, Agnes C.; SALLES, Andréa BCF. The importance of the p53 gene in human carcinogenesis. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, p. 85-89, 2002.

FLORA DE CHIPRE. *Physalis angulata* . Disponível em: https://flora-of-cyprus.eu/cdm_dataportal/taxon/706cb33e-6413-4a22-88cf-2ae45f322454. Acesso em: 10 ago. 2024.

GAO, J. J.; CHEN, Y. J.; CHEN, B. X.; WANG, H. S.; LI, C. Y.; HUANG, X. J.; ZHANG, L. B. Cytotoxic withanolides from *Physalis angulata*. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 4, p. 1057-1063, 2017.

GARCIA GARCIA, MARIELA. EVALUACIÓN DEL EXTRACTO JSE1 EN LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER DE MAMA MCF-7 Y MDA-MB-231. 2019.

GONÇALVES, P.; SILVA, M. G.; ALMEIDA, J. C. Secondary metabolites from *Physalis angulata* and their biological activities. **Natural Product Communications**, v. 15, n. 3, p. 1-10, 2020.

GOODMAN, Louis S.; GILMAN, Alfred. As bases farmacológicas da terapêutica. In: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 1978. p. 1487-1487.

GORDALIZA, Marina. Produtos naturais como leads para drogas anticâncer. **Oncologia Clínica e Translacional** , v. 9, p. 767-776, 2007.

GRADISHAR, W. J. **Breast Cancer: A Guide to Detection and Multidisciplinary Therapy**. New York: Springer, 2018.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. **Características do câncer: a próxima geração. célula** , v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HARTWELL, J. L. **Plants Used Against Cancer: A Survey**. Lloydia, v. 30, n. 4, p. 379-436, 1967. Disponível em: NCBI. Acesso em: 24 jul. 2024.

HORTA E FLORES. *PANCs: Fisális (Physalis angulata)*. Disponível em: <https://www.hortae flores.com/2021/04/pancs-fisalis-physalis-angulata.html>. Acesso em: 10 ago. 2024.

HSIEH, Y. C. et al. *Physalis angulata* induced G2/M phase arrest in human breast cancer cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, n. 7, p. 1148-1157, 2006.

ZHANG, Jinghan et al. Separação de alvos e potencial atividade anticâncer de inibidores da proteína transportadora de glicose 1 baseados em withanolide de *Physalis angulata* var. villosa. **Journal of Natural Products**, v. 87, n. 1, p. 2-13, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Outubro Rosa 2022. Publicado em: 29 mar. 2023. Atualizado em: 26 abr. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2022/outubro-rosa>. Acesso em: 07 ago. 2024.

INSTITUTO ONCOGUIA. Câncer de mama. Disponível em: <https://www.oncoquia.org.br/cancer/cancer-de-mama/>. Acesso em: 7 ago. 2024.

INSTITUTO ONCOGUIA. Câncer de mama triplo-negativo. Disponível em: <https://www.oncoquia.org.br/conteudo/cancer-de-mama-triplonegativo/13793/34/>. Cadastro em: 24 jul. 2020. Atualizado em: 24 jul. 2020. Acesso em: 12 ago. 2024.

LUIZ, A. L., SILVA, T. S., COSTA, M. A. **Fitoterápicos: Aspectos Clínicos e Práticos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

MA, X.; ZHANG, Q.; HUANG, C.; LI, N.; GUO, J.; HU, G.; GUO, Z. Downregulation of TIGAR sensitizes the antitumor effect of *Physalis angulata* on colon cancer through inhibition of the ROS-AMPK pathway. **Cancer Science**, v. 108, n. 5, p. 935-944, 2017.

MALUF, F. C. et al. Atualizações no Tratamento do Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Oncologia**, v. 24, n. 2, p. 123-135, 2023.

MEIRA, Cássio Santana et al. Aplicações terapêuticas das fisalinas: poderosas armas naturais. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 864714, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer>. Acesso em: 23 de agosto de 2024.

MONIKAWATI, A.; MARTINI, S.; ISHAK, C. Antiproliferative Activity of Ethanolic Extract of *Physalis angulata* on Breast Cancer Cells. **Indonesian Journal of Pharmacy**, v. 22, n. 2, p. 89-96, 2011.

NAPOLEÃO, Sarah Maria da Silva. Estudo sobre nanolipossomas associadas a anticorpo monoclonal no tratamento do câncer de mama. 2018.

NIH. National Center for Complementary and Integrative Health. Green Tea. Available at: <https://www.nccih.nih.gov/health/greentea>. Acesso em: 23 jul. 2021.

NOGUEIRA, Naira de Souza Gomes. Avaliação do efeito do extrato aquoso de própolis sobre a viabilidade de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e de adenocarcinoma de mama MDA-MB-231 irradiadas com Cobalto-60. 2017.

NOVITASARI, A.; ROHMAWATY, E.; ROSDIANTO, A. M. *Physalis angulata* Linn. as a medicinal plant (Review). **Biomedical Reports**, v. 20, n. 3, p. 47, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2024.1735>.

NUNES, K. F.; BARROS, K. B.; VASCONCELOS, R. T. L.; LIMA, M. J.; LIMA, Y. M. M. **Handroanthus impetiginosus**: Generalidades e Propriedades Fitoquímicas. *Ciências Biológicas, Ciências da Saúde*, v. 27, ed. 122, p. 09-15, 2023. Disponível em: Revista FT. Acesso em: 24 jul. 2024.

WEINBERG, Robert A.; WEINBERG, Robert A. **A biologia do câncer**. WW Norton & Company, 2006.

WEN, Hannah Y.; BROGI, Edi. Carcinoma lobular in situ. **Clínicas de patologia cirúrgica**, v. 11, n. 1, p. 123-145, 2018.

RAUT, Jiko et al. Entrega eficiente de metotrexato para células de câncer de mama MDA-MB-231 por um nanocarreador de ZnO responsivo ao pH. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 21899, 2023.

RAGHU, V. **Plant Physiology**: A Treatise. New Delhi: Scientific Publishers, 2012.

ROCHA, Heloisa Z. et al. Análise comparativa do perfil histopatológico e epidemiológico dos carcinomas ductal e lobular da mama evidenciados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre 2008 e 2013. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 69-86, 2019.

DE OLIVEIRA SANTOS, Marcell et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023.

SILVA, C. F.; SOUZA, C. R. Propriedades Anticancerígenas de Plantas Medicinais Brasileiras. Rio de Janeiro: **Editora Ciência & Vida**, 2023.

SIMÕES, Carolina de Moura Ferreira Barros. **O Efeito da Soja e do Tamoxifeno nas células MCF-7**. 2014. Dissertação de Mestrado. Universidade da Beira Interior (Portugal).

SMITH, Alison M. et al. **Biologia vegetal**. Garland Science, 2009..

VOGELSTEIN, Bert; KINZLER, Kenneth W. Genes do câncer e os caminhos que eles controlam. **Nature medicine**, v. 10, n. 8, p. 789-799, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Cancer Statistics 2024. **Geneva**: WHO, 2024.