

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CENTRO DE CIÊNCIA DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANA BEATRIZ FRANCO DA SILVA

**POTENCIAL BIOATIVO DOS PRODUTOS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL
FRENTE AO CÂNCER DE MAMA INDUZIDO POR DMBA EM RATAS WISTAR:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

JOÃO PESSOA - PB
2025

ANA BEATRIZ FRANCO DA SILVA

**POTENCIAL BIOATIVO DOS PRODUTOS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL
FRENTE AO CÂNCER DE MAMA INDUZIDO POR DMBA EM RATAS WISTAR:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro de Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dra. Luciene Simões de Assis Tafuri

JOÃO PESSOA - PB

2025

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586p Silva, Ana Beatriz Franco da.

Potencial bioativo dos produtos naturais de origem vegetal frente ao câncer de mama induzido por DMBA em ratas wistar : uma revisão integrativa / Ana Beatriz Franco da Silva. - João Pessoa, 2025.
50 f. : il.

Orientação : Luciene Simões de Assis Tafuri.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Câncer de Mama. 2. Produto biológico. 3. 9,10-Dimetil-1,2-benzantraceno. 4. Experimentação Animal. I. Tafuri, Luciene Simões de Assis. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 618.19-006

ANA BEATRIZ FRANCO DA SILVA

**POTENCIAL BIOATIVO DOS PRODUTOS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL FRENTE
AO CÂNCER DE MAMA INDUZIDO POR DMBA EM RATAS WISTAR:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal da
Paraíba - UFPB como requisito parcial à
obtenção de título de Bacharel em
Biomedicina, sob orientação da Prof. Dra.
Luciene Simões de Assis Tafuri

Aprovado em: 16/04/2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **LUCIENE SIMOES DE ASSIS TAFURI**
Data: 28/04/2025 20:03:18-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Luciene Simões de Assis Tafuri (Orientadora)

Departamento de Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Documento assinado digitalmente
 **ARTHUR TENORIO RIBEIRO CLARK**
Data: 28/04/2025 09:32:45-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Arthur Tenorio Ribeiro Clark

Departamento de Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Documento assinado digitalmente
 **RUBENS DA SILVA ARAUJO**
Data: 28/04/2025 19:36:08-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Rubens da Silva Araújo

Departamento de Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Dedico este trabalho às mulheres da família Franco, cuja força, coragem e amor me inspiram todos os dias a buscar e realizar os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela sua graça em minha vida, por me fortalecer, acalmar meu coração diante dos momentos de ansiedade e ser refúgio e amparo nas dificuldades.

À minha mãe, Joseane, pelo cuidado e incentivo. Por ter aberto mão dos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus, pelo seu amor e preocupação demonstrados nas pequenas atitudes do dia a dia — como preparar o jantar para que eu me alimentasse bem nos dias corridos e exaustivos. Por ter segurado minhas mãos e não ter me permitido desistir. Obrigada, mainha, por ter acreditado em mim, mesmo quando eu duvidei da minha própria capacidade.

Aos meus familiares, minha avó Eurenice, minhas tias Janice, Joelma e Janaina, se não fosse o apoio de vocês, minha jornada acadêmica teria sido ainda mais difícil. Aos meus irmãos Deyvid e Júlia, pela compreensão e por me motivarem nos momentos de cansaço, me dando ânimo para continuar. Ao meu noivo, Douglas, pelos incentivos, orações, por me fazer sentir tão amada, te agradeço por sonhar junto comigo. Ao meu padrasto, Reibson, pela disponibilidade em me ajudar em cada momento que precisei.

Agradeço às minhas amigas e, em especial, à minha melhor amiga, Gabi, que sempre esteve ao meu lado, aconselhando, ajudando sem medir esforços, me acalmando nos momentos difíceis e celebrando minhas conquistas. Aos amigos que a graduação me presenteou — Júlia, Evelyn, Thaís — tive o privilégio de conviver e aprender com vocês, lembrarei de cada conversa, risadas e desafios compartilhados. Em especial, agradeço à Thaís, que, principalmente nesta reta final, me aconselhou, teve paciência e me auxiliou com generosidade neste trabalho. Aos demais amigos que marcaram minha jornada acadêmica — Paulo, João, Cris, Suhellen, Livia, Bia e Giselly, obrigada por fazerem parte da minha vida acadêmica.

À minha orientadora, Luciene, que perseverou comigo e me instruiu com paciência e carinho. Obrigada, professora, por sua bondade, sua acessibilidade e por demonstrar tamanha empatia nesse processo. Agradeço também ao LABIPEX e a LAMICO por me proporcionarem experiências valiosas de aprendizado, contribuindo para meu crescimento pessoal e intelectual. E a todos os profissionais que, de alguma forma, estiveram comigo e contribuíram para realização deste trabalho, além do meu amor pela biomedicina. Meu muito obrigada.

*O próprio SENHOR irá à sua frente e
estará com você, ele nunca o deixará,
nunca o abandonará. Não tenha medo!
Não desanime!”*

Deuteronômio 31:8

RESUMO

O câncer é uma doença de difícil definição e que possui como características principais o crescimento desordenado e a desdiferenciação celular. Entre os diversos tipos de neoplasias malignas, o câncer de mama é o que mais acomete mulheres em todo mundo, gerando morbimortalidade significativa, sendo o tipo mais comum aquele originado nas células epiteliais da mama. Pesquisas com modelos murinos de carcinomas mamários, induzidos por DMBA em ratas, têm sido de grande relevância devido às similaridades anatomofuncionais desta espécie com a mama humana feminina. Diante da necessidade de terapias eficazes e menos agressivas, os produtos naturais, de origem vegetal, têm sido investigados como alternativa complementar aos tratamentos convencionais. Este estudo, por meio de uma revisão integrativa da literatura, analisou a influência dos produtos naturais na redução dos danos induzidos pelo DMBA em modelo murino de câncer de mama. A partir da análise de 15 artigos, observou-se que os extratos vegetais reduziram a incidência, o volume e a massa dos tumores, além de diminuir os níveis do marcador tumoral Ca 15-3. No contexto do estresse oxidativo, verificou-se que seis estudos relataram redução dos níveis de malondialdeído (MDA), enquanto dez, apresentaram aumento da atividade de enzimas antioxidantes como a catalase (CAT) e da superóxido dismutase (SOD), comprovando os efeitos antioxidantes dos compostos naturais. Além disso, foi avaliado a atividade anti-inflamatória e cinco estudos apontaram redução nos níveis de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ e IL-12. Os extratos também demonstraram efeito protetor, promovendo a preservação morfológica da arquitetura mamária, reduzindo a agressividade tumoral, aumentando o infiltrado linfocitário e, em quatro estudos, diminuindo hiperplasia, proliferação e dilatação ductal. Assim, os achados reforçam a eficácia dos compostos vegetais na mitigação dos danos induzidos pelo carcinógeno DMBA, tanto no parênquima mamário quanto dos órgãos envolvidos em sua metabolização.

Palavras-chaves: Câncer de Mama, produto biológico, 9,10-Dimetil-1,2-benzantraceno e Experimentação Animal.

ABSTRACT

Cancer is a disease that is difficult to define, but its main characteristic is the uncontrolled growth of cells. Among the various types of cancer, the most common form of breast cancer originates from epithelial cells of the breast and is characterized by cellular alterations such as disordered proliferation and loss of differentiation, resulting in significant morbidity and mortality worldwide. Research using murine models of mammary carcinomas, induced by DMBA in rats, has been highly relevant due to the anatomical and functional similarities with the female human breast. Given the need for effective and less aggressive therapies, natural products of plant origin have been investigated as alternatives to conventional treatments. This study, through an integrative literature review, analyzed the influence of natural products on reducing DMBA-induced damage in a murine model of breast cancer. Based on the analysis of 15 articles, it was observed that plant extracts reduced tumor incidence, volume, and mass, as well as decreased levels of the tumor marker Ca 15-3. In the context of oxidative stress, six studies reported a reduction in malondialdehyde (MDA) levels, while ten studies showed increased activity of catalase (CAT) and ten studies demonstrated an increase in superoxide dismutase (SOD) activity, confirming the antioxidant effects of natural compounds. Additionally, the anti-inflammatory activity was assessed, with five studies reporting a reduction in inflammatory cytokines, including IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , and IL-12. The extracts also demonstrated histological protective effects, promoting the preservation of mammary architecture, reducing tumor aggressiveness, increasing lymphocytic infiltration, and, in four studies, decreasing hyperplasia, proliferation, and ductal dilation. Thus, reinforcing the efficacy of plant compounds in mitigating DMBA-induced damage, both in the mammary parenchyma and in the organs involved in its metabolism.

Keywords: Breast Cancer, Biological Product, 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene and Animal Experimentation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Carcinoma Ductal e Lobular <i>In Situ</i>	17
Figura 2 - Fases da carcinogênese.....	18
Figura 3 - Molécula do DMBA.....	22
Figura 4 - Fluxograma das atividades realizada neste trabalho.....	26
Figura 5 - Fluxograma PRISMA para seleção dos artigos.....	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descrição Geral dos Estudos Incluídos na Revisão.....	29
Quadro 2 - Produtos naturais avaliados e principais resultados.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AhR	Receptor de Hidrocarboneto Arila
ATP	Adenosina Trifosfato
CA 15-3	Antígeno Carboidrato 15-3 (marcador tumoral para câncer de mama)
CAT	Catalase
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CLIS	Carcinoma Lobular In Situ
COX-2	Ciclooxigenase-2
CYPs	Citocromo P450 (enzimas envolvidas no metabolismo de xenobióticos)
DCB	Departamento de Ciências Biomédicas
DMBA	7.12-Dimethylbenz[a]anthracene
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
ER	Estrogênio
GGT	Glicoproteína Gama-Glutamiltransferase
GSH	GLutationa Reduzida
HER2	Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IFN- γ	Interferon Gama
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina 6
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LABIPEX	Laboratório de Imunopatologia Experimental
MDA	Malondialdeído (marcador de estresse oxidativo)
NCI	Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAH	Hidrocarboneto Aromático Policíclico Sintético
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SBR III	<i>Scarff-Bloom-Richardson</i> grau III
TEBS	Terminal End Buds
TNF - α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UTDLs	Unidades Terminais Ductolobulas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 CÂNCER DE MAMA.....	15
2.1.1 Aspectos históricos do câncer de mama.....	15
2.1.2 Aspectos histológicos e de desenvolvimento da Mama e classificação dos Carcinomas.....	15
2.1.3 Epidemiologia.....	17
2.1.4 Fisiopatologia.....	17
2.1.5 Diagnóstico e tratamento.....	19
2.2 PRODUTOS NATURAIS.....	20
2.2.1 História do uso dos produtos naturais.....	20
2.2.2 Produtos naturais e o câncer.....	20
2.2.3 Efeitos terapêuticos dos Produtos Naturais no Câncer.....	21
2.3 DMBA.....	21
2.3.1 Conceito e estrutura química.....	21
2.3.2. Implicações no metabolismo do organismo.....	22
2.3.3 Modelo Murino.....	23
3 OBJETIVOS.....	24
3.1 OBJETIVO GERAL.....	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	25
4.2 QUESTÃO NORTEADORA.....	25
4.3 FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	25
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	25
4.5 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	26

4.6 ANÁLISE E SÍNTESE DOS DADOS.....	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
6 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

REFERÊNCIAS

- ABUTAHA, N. et al. Effects of Hexane Root Extract of *Ferula hermonis* Boiss. on Human Breast and Colon Cancer Cells: An *In Vitro* and *In Vivo* Study. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 1–12, 15 jul. 2019.
- AHMAD, N. et al. IL-6 and IL-10 are associated with good prognosis in early stage invasive breast cancer patients. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 67, n. 4, p. 537–549, 18 dez. 2017.
- AKHOURI, V.; KUMARI, M.; KUMAR, A. Therapeutic effect of Aegle marmelos fruit extract against DMBA induced breast cancer in rats. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 18016, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7581526/> Acesso em: 1 de abril de 2025
- AKRAM, M.; SIDDIQUI, S. A. Breast cancer management: Past, present and evolving. **Indian journal of cancer**, India, v. 49, n. 3, p. 277, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238144/> Acesso em: 19 jul. 2024
- ALESSANDRA-PERINI, J. et al. Euterpe oleracea extract inhibits tumorigenesis effect of the chemical carcinogen DMBA in breast experimental cancer. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, n. 1, p. 116, 2018.
- ALLEN, M. D.; JONES, L. J. The role of inflammation in progression of breast cancer: Friend or foe? (Review). **International journal of oncology**, v. 47, n. 3, p. 797–805, 2015. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2015.3075>
- ALVARADO, A. et al. Prognostic factors in MNU and DMBA-induced mammary tumors in female rats. **Pathology, research and practice**, v. 213, n. 5, p. 441–446, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285967/> Acesso em: 23 jul. 2024
- ALVES, B. / O. / . **DeCS – Descritores em Ciências da Saúde**. Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/>. Acesso em: 22 fev. 2025.
- ATTAH, O. C. et al. Kolaviron pre-treatment suppresses 7, 12 dimethylbenzanthracene-induced alterations in estrogen receptor- α , CYP 1A1, oxidative stress and inflammation in female Wistar rats. **Journal of food biochemistry**, v. 46, n. 2, p. e13984, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34936107/>
- AWOUNFACK, C. et al. Safety evaluation (acute and sub-acute studies) of the aqueous extract of the leaves of *Myrianthus arboreus* P. Beauv. (Cecropiaceae) in Wistar rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 194, p. 169–178, 1 dez. 2016.

BASSONG, T. R. et al. Effects of hibiscus sabdariffa calyces aqueous extract on antioxidant status and histopathology in mammary tumor-induced in rats.

Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, v. 2022, p. 9872788, 2022.

BASKAR, R.; RAJESWARI, V.; KUMAR, T. S. In vitro antioxidant studies in leaves of Annona species. **Indian journal of experimental biology**, v. 45, n. 5, p. 480–485, 2007.

BATCIOGLU, K. et al. Investigation of in vivo radioprotective and in vitro antioxidant and antimicrobial activity of garlic (*Allum sativum*). **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 16 Suppl 3, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22957418/> Acesso em: 8 ago. 2024

Biodiversity / Cameroon | **Interactive Country Fiches**. Disponível em: https://dicf.unepgrid.ch/cameroon/biodiversity?utm_source . Acesso em: 8 abr. 2025.

BORCHARDT, J. K. The beginnings of drug therapy: Ancient mesopotamian medicine. **Drug News & Perspectives**, v. 15, n. 3, p. 187, 2002.

BORGSTAHL, G.; OBERLEY-DEEGAN, R. Superoxide Dismutases (SODs) and SOD Mimetics. **Antioxidants**, v. 7, n. 11, p. 156, 2 nov. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/11/156> Acesso em: 20 de março de 2025

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo – Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. ISBN 13: 9788527737685

Carcinoma ductal in situ (CDIS) da mama. Disponível em: <https://www.mypathologyreport.ca/pt/diagnosis-library/breast-ductal-carcinoma-in-situ> . Acesso em: 2 abr. 2025.

Chen J, Wei Y, Yang W, Huang Q, Chen Y, Zeng K, Chen J. IL-6: The Link Between Inflammation, Immunity and Breast Cancer. **Front Oncol**. Jul 18;12:903800. 2022

CHIRUMBOLO, S. *et al.* Targeting Cancer with Phytochemicals via Their Fine Tuning of the Cell Survival Signaling Pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3568, 1 nov. 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6274856/> Acesso em 25 de março de 2025

COUPER, K. N.; BLOUNT, D. G.; RILEY, E. M. IL-10: The Master Regulator of Immunity to Infection. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 9, p. 5771–5777, 18 abr. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18424693/>. Acesso em: 21 de março de 2025

COSTA-LOTUFO, L. V. et al. The Contribution of Natural Products as Source of New Anticancer Drugs: Studies Carried Out at the National Experimental Oncology Laboratory from the Federal University of Ceará. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 1, 2010.

CURRIER, N. et al. Oncogenic signaling pathways activated in DMBA-induced mouse mammary tumors. **Toxicologic pathology**, v. 33, n. 6, p. 726–737, 2005. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/01926230500352226> Acesso em: 5 ago. 2024

DESHMUKH S.K. et al. Inflammation, immunosuppressive microenvironment and breast cancer: opportunities for cancer prevention and therapy. **Ann Transl Med.** Oct;7(20):593. 2019

DEV, S. Ancient-modern concordance in Ayurvedic plants: some examples. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, n. 10, p. 783–789, out. 1999.

DI LEONARDO, A.; NASI, S.; PULCIANI, S. Cancer: We should not forget the past. **Journal of cancer**, v. 6, n. 1, p. 29–39, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278912/> Acesso em: 19 de jul. 2024

DOKUNMU, T. et al. P53 gene expression and nitric oxide levels after artemisinin-caffeine treatment in breast, lungs and liver of DMBA-induced tumorigenesis. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 24, n. 2, p. 451–458, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36853292/> Acesso em: 8 ago. 2024

DONEPUDI, M. S. et al. Breast cancer statistics and markers. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 10, n. 3, p. 506–511, 1 jul. 2014. Disponível em: https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2014/10030/breast_cancer_statistics_and_markers.10.aspx Acesso em: 20 jul. 2024

DUFFY , Michael J. ; EVOY, Denis; MC DERMOTT, Enda W. CA 15-3: Uses and limitation as a biomarker for breast cancer. **Clinica Chimica Acta**, v. 411, n. 23-24, p. 1869–1874, dez. 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898110005589?via%3Dihub> Acesso em: 10 de março de 2025

EL MAKAWY, A. I. et al. The suppressive role of nanoencapsulated chia oil against DMBA-induced breast cancer through oxidative stress repression and tumor genes expression modulation in rats. **Molecular biology reports**, v. 49, n. 11, p. 10217–10228, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9618492/>

FERREIRA, P. M. P. et al. Study of the antiproliferative potential of seed extracts from Northeastern Brazilian plants. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 83, n. 3, p. 1045-1058, 2011. doi: 10.1590/S0001-37652011005000017.

FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic Factors in Breast Cancer. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 124, n. 7, p. 966–978, 1 jun. 2000.

FLINT, M. et al. Psychological stress accelerates the onset of tumour formation and alters the type and location of tumours in a DMBA mouse carcinogenesis model. **Stress and Health**, v. 27, n. 3, p. 129–138, 2010. Disponível em: <https://research.brighton.ac.uk/en/publications/psychological-stress-accelerates-the-onset-of-tumour-formation-an> Acesso em: 29 de setembro de 2024

FORCADOS, G. E. et al. Oxidative stress and carcinogenesis: Potential of phytochemicals in breast cancer therapy. **Nutrition and cancer**, v. 69, n. 3, p. 365–374, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103111/> Acesso em: 7 ago. 2024

FOTSING, S. I. et al. Breast cancer cell growth arrest and chemopreventive effects of *Passiflora edulis* Sims (Passifloraceae) ethanolic leaves extract on a rat model of mammary carcinoma. **Journal of ethnopharmacology**, v. 311, p. 116408, Autumn 2023.

GALASSI, F. M. et al. A historical and palaeopathological perspective on cancer. **PubMed**, v. 65, n. 1, p. E93–E97, 1 mar. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11066820/> Acesso em: 19 jul. 2024

GAO, J. et al. Microsomal epoxide hydrolase is required for 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced immunotoxicity in mice. **Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology**, v. 98, n. 1, p. 137–144, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17442664/> Acesso em: 20 de julho de 2024. Acesso em: 20 de julho de 2024

GAO, J. et al. P53 and ATM/ATR regulate 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced immunosuppression. **Molecular pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 137–146, 2008. Disponível em: <https://sci-hub.st/10.1124/mol.107.039230> Acesso em: 8 ago. 2024

GARCIA, C. R.; QUESADA, C.; GAFORIO, J. J. Dietary Flavonoids as Cancer Chemopreventive Agents: An Updated Review of Human Studies. **Antioxidants**, v. 8, n. 5, p. 137, 18 maio 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6562590/> Acesso em: 20 de março de 2025

GAWEL, S. et al. [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. **Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)**, v. 57, n. 9-10, p. 453–455, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15765761/> Acesso em: 20 de março de 2025

GLORIEUX C. et al. Catalase overexpression in mammary cancer cells leads to a less aggressive phenotype and an altered response to chemotherapy. **Biochemical Pharmacology**, v. 82, n. 10, p. 1384–1390, 1 nov. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689642/> Acesso em: 22 de março de 2025

GUPTA, S. C. et al. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 29, n. 3, p. 405–434, 25 ago. 2010.

GURER-ORHAN, H. et al. The role of oxidative stress modulators in breast cancer. **Current medicinal chemistry**, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699501/>

HAMZA, A. A. et al. Salvadora persica attenuates DMBA-induced mammary cancer through downregulation oxidative stress, estrogen receptor expression and proliferation and augmenting apoptosis. **Biomedicine & Pharmacotherapy** v. 147, p. 112666–112666, 1 mar. 2022.

Handbook of ayurvedic medicinal plants : Kapoor, L. D : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive. Disponível em: <https://archive.org/details/handbookofayurve0000kapo> . Acesso em: 3 abr. 2025.

HUANG, KC. **The pharmacology of Chinese herbs. 2 ed.** Boca Raton: Imprensa CRC, 1999.

HUGO, H. J. et al. New Insights on COX-2 in Chronic Inflammation Driving Breast Cancer Growth and Metastasis. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 20, n. 3-4, p. 109–19, dez. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193871/> Acesso em: 22 de março de 2025

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é câncer?** Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 2 de abril de 2025

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2022. ISBN: 97865-88517109

JIANG, X.; SHAPIRO, D. J. The immune system and inflammation in breast cancer. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 382, n. 1, p. 673–682, 2014.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos. **Histologia básica: texto e atlas.** 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. ISBN: 8527731819

KARNAM, K. C. et al. Preventive effect of berberine against DMBA-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 92, p. 207–214, 1 ago. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544934/>

KUETE, V.; EFFERTH, T. Cameroonian Medicinal Plants: Pharmacology and Derived Natural Products. **Frontiers in Pharmacology**, v. 1, 2010.

KUMAR, V; ABBAS, A. K; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran, Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro:Elsevier, 2016. ISBN: 9788535281637

KUMAR, V. et al. Chemopreventive effects of Melastoma malabathricum L. extract in mammary tumor model via inhibition of oxidative stress and inflammatory cytokines. **Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]**, v. 137, n. 111298, p. 111298, 2021

LAVETI, D. et al. Anti-Inflammatory Treatments for Chronic Diseases: A Review. **Inflammation & Allergy - Drug Targets**, v. 12, n. 5, p. 349–361, 1 set. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876224/> Acesso em: 10 de março de 2025.

LI, F. *et al.* Association of immune inflammatory biomarkers with pathological complete response and clinical prognosis in young breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. **Frontiers in Oncology**, v. 14, 6 fev. 2024.

LI-WEBER, M. New therapeutic aspects of flavones: The anticancer properties of Scutellaria and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin. **Cancer Treatment Reviews**, v. 35, n. 1, p. 57–68, fev. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004559/>

LIN, Y. et al. Role of mammary epithelial and stromal P450 enzymes in the clearance and metabolic activation of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in mice. **Toxicology letters**, v. 212, n. 2, p. 97–105, 2013. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3668431/> Acesso em: 7 ago. 2024

LUCRI, R.; COSTA, M. DE O. A atuação do enfermeiro no tratamento de mulheres com neoplasia mamária: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e382101321147, 17 out. 2021.

MACIEL, M. A. M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química nova**, v. 25, n. 3, p. 429–438, 2002.

MAINENTI, P. Carcinogênese quimicamente induzida por DMBA em glândulas salivares submandibulares de ratos (*rattus norvegicus*). 2006. 94 f. Dissertação

(mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, 2006.

MANI, G. et al. **Naringin attenuates DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats via regulating the oxidative stress and antioxidants status**. Disponível em: <https://www.jocpr.com/articles/naringin-attenuates-dmbainduced-mammary-carcinogenesis-in-rats-via-regulating-the-oxidative-stress-and-antioxidants-stat.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2024

MEFEGUE, F. A. *et al.* Anti-breast cancer potential of Anonidium mannii (Oliv.) Engl. & Diels barks ethanolic extract: UPLC-ESI-QTOF-MS detection of anticancer alkaloids. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 276, p. 114131, 10 ago. 2021.

MILLER, J. L. et al. Induced mammary cancer in rat models: pathogenesis, genetics, and relevance to female breast cancer. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 27, n. 2, p. 185–210, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35904679/>. Acesso em: 7 ago. 2024

MIYATA, M. et al. Mechanism of 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene-Induced Immunotoxicity: Role of Metabolic Activation at the Target Organ. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v. 86, n. 3, p. 302–309, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488430/>

MOHME, M.; RIETHDORF, S. PANTEL, K. Circulating and disseminated tumour cells - mechanisms of immune surveillance and escape. **Nature Reviews Clinical**

MVONDO, M. A.; WEGO KAMGAING, M. T.; WANSI NGNOKAM, S. L. Aqueous extract of Dacryodes edulis (Burseraceae) leaves inhibited tumor growth in female wistar rats with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced breast cancer. **Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM**, v. 2021, p. 9960950, 2021.

Oncology, v. 14, n. 3, p. 155–167, 20 set. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644321/> Acesso em: 19 de março de 2025

MOLINA, R. *et al.* Tumor markers in breast cancer – European group on tumor markers recommendations. **Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine**, v. 26, n. 6, p. 281–293, 2005.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629–661, 7 fev. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852623/>

NGUEDIA, M. Y. *et al.* Daucoesterol from *Crateva adansonii* DC (Capparaceae) reduces 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in Wistar rats. **Environmental toxicology**, v. 35, n. 10, p. 1125–1136, 2020.

NJAMEN, D. *et al.* Phytotherapy and Women's Reproductive Health: The Cameroonian Perspective. **Planta Medica**, v. 79, n. 07, p. 600–611, 28 mar. 2013..

OZMEN, N. *et al.* Comparing different ultrasound imaging methods for breast cancer detection. **IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control**, v. 62, n. 4, p. 637–646, abr. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881342/> Acesso: 23 jul 2024

PAGARE, S. *et al.* Secondary Metabolites of Plants and their Role: Overview. **Current trends in biotechnology and pharmacy**, v. 9, p. 293–304, 2015.

PEPFAR. **The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief - United States Department of State**. Disponível em: <https://www.state.gov/pepfar/>. Acesso em: 20 de março de 2025.

PINTO, A. C. *et al.* Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, p. 45–61, maio de 2002.

PLANTE, I. Dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis in mice. Em: **Methods in Cell Biology**. [s.l.] Elsevier, 2021. v. 163p. 21–44. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091679X20301771?via%3Dihub> Acesso em: 3 ago. 2024

POLYAK, K. Breast Cancer: Origins and Evolution. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 11, p. 3155–3163, nov. 2007

PRISMA. **PRISMA 2020 flow diagram**. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>. Acesso em: 20 de mar. de 2025

PUBCHEM. **7,12-Dimethylbenz[a]anthracene**. [S. l.], [2021]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6001> . Acesso em: 26 de jul de 2024.

ROCHA, K. B. F. *et al.* Effect of *Arrabidaea chica* extract against chemically induced breast cancer in animal model. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 34, n. 10, out. 2019.

SALGADO, R. *et al.* The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 2, p. 259–271, 1 fev. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214542/> Acesso em: 18 de março de 2025

SALMERÓN-MANZANO, E.; GARRIDO-CARDENAS, J. A.; MANZANO-AGUGLIARO, F. Worldwide research trends on medicinal plants. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 10, p. 3376, 2020.

SARDANELLI, F. et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 8, p. 1296–1316, maio 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20304629/> Acesso em: 23 jul. 2024

SCHEIN, C. F. et al. Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 7, n. 1, p. 101–107, 2006

SHUKRY, M. et al. Ameliorative Effect of Graviola (*Annona muricata*) on Mono Sodium Glutamate-Induced Hepatic Injury in Rats: Antioxidant, Apoptotic, Anti-inflammatory, Lipogenesis Markers, and Histopathological Studies. **Animals**, v. 10, n. 11, p. 1996, 30 out. 2020.

SILIHE, K. K. et al. Comparative anticancer effects of *Annona muricata* Linn (*Annonaceae*) leaves and fruits on DMBA-induced breast cancer in female rats. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 23, n. 1, p. 234, 2023.

SIRAICHI, J. T. G. et al. Antioxidant capacity of the leaf extract obtained from *Arrabidaea chica* cultivated in Southern Brazil. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. e72733, 2013

STANDRING, S. *Grays Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41. ed. Amsterdam :Elsevier, 2015. ISBN: 987-0-7070-5230-9

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/> Acesso em: 20 jul. 2024

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 10, p. a016295–a016295, 4 set. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190079/> Acesso em: 26 de março de 2025

TANG, S.-M. et al. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedecine & pharmacotherapie* **[Biomedicine & pharmacotherapy]**, v. 121, n. 109604, p. 109604, 2020.

Tipos de Câncer de Mama. **Ciudad del Mar**. Disponível em: <https://www.ccdm.cl/cancer-de-mama/tipos-de-cancer-de-mama/> . Acesso em: 1 abr. 2025.

TROMBINO, A. F. et al. Expression of the aryl hydrocarbon receptor/transcription factor (AhR) and AhR-regulated CYP1. **Breast cancer research and treatment**, v. 63, n. 2, p. 117–131, 2000. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1006443104670> Acesso em: 7 ago. 2024

UMA ESPECIALIDADE NOVA, A. **O papel da radioterapia no tratamento do câncer – avanços e desafios**. Disponível em: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/34064393/artigo_sobre_radio_j-libre.pdf?1404026397=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3D32_setembro_outubro_2012_Onco_and_A.pdf&Expires=1745722809&Signature=ediskYSmBVimJZFvsJsVNbypl4LPBflCBpgGrpZ3rVx602I0L7~P5yPr9RCvrwjC7sNu4FPB4PieP0tzGJ-rBF0lo3k53y4ypJvdckANjlQGMVMGtV4ZbJ3I1df8fd3xsP4ADjwrv4I011hWQ3z95Qma09S ynF1buEGRnadC-DpQibRKrxlwLbvPw9-4oRAITVVIfnqfXgWNMbHz4vafMav3Rvk15D2MudU-XFSI6ZYfY5u99fIdIRw7bWN1JxQhvOHZgDh4~qXJC~MPFuL7V7HVqQuY1dsGfxGyD-nPMmN7vLqf~RXnXUt3DP4DmUipW0MgGiHh~r4XnkfTqUPJA__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA . Acesso em: 4 abr. 2025.

ULHÔA, S. Caracterização clínica e epidemiológica da neoplasia de mama em idosas nos anos de 2015 a 2017 em um centro de oncologia do leste de Minas Gerais. 2 ago. 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-09092021-105130/pt-br.php> Acesso em: 18 de março de 2025.

VARFOLOMEEV, E. E.; ASHKENAZI, A. Tumor Necrosis Factor. **Cell**, v. 116, n. 4, p. 491–497, fev. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14980217/> Acesso em: 23 de março de 2025

WELLINGS, E.; VASSILIADES, L.; ABDALLA, R. Breast Cancer Screening for High-Risk Patients of Different Ages and Risk - Which Modality Is Most Effective? **Cureus**, 28 dez. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28133583/> Acesso em: 23 jul. 2024

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. (Eds.). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon: **International Agency for Research on Cancer**, 2020. Disponível em: <https://publications.iarc.who.int/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>. Acesso em: 19 jul. 2024

YAHFOUFI, N. *et al.* The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols, **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1618, 2 nov. 2018.. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6266803/> Acesso em: 10 de março de 2025

YANG, L. *et al.* Recent advances in biosynthesis of bioactive compounds in traditional Chinese medicinal plants. **Science bulletin**, v. 61, n. 1, p. 3–17, 2016.

ZAID, O. et al. Biochemical effect of Lysine – cetrimonium zinc compound on 7,12dimethylbenz(a)anthracene Induced Mammary Carcinogenesis in Rats. **Benha Vet Med J.** 2018;34(1):117–131. doi: 10.21608/bvmj.2018.53537. Disponível em: https://bvmj.journals.ekb.eg/article_53537.html

ZEWEIL, M. M. et al. Graviola attenuates DMBA-induced breast cancer possibly through augmenting apoptosis and antioxidant pathway and downregulating estrogen receptors. **Environmental science and pollution research international**, v. 26, n. 15, p. 15209–15217, 2019

ZHAN, H. *et al.* Significance of Removing Comedonecrosis as an Exclusion Criterion in Mammary Low-Risk Ductal Carcinoma In Situ Managed in an Active Surveillance Clinical Trial: An Extrapolation Study Using Retrospective Cases From a Single Center. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 156, n. 4, p. 596–606, 18 dez. 2020.

ZINGUE, S. et al. *Crateva adansonii* DC, an African ethnomedicinal plant, exerts cytotoxicity in vitro and prevents experimental mammary tumorigenesis in vivo. **Journal of ethnopharmacology**, v. 190, p. 183–199, 2016.

ZINGUE, S. et al. In vitro cytotoxicity and in vivo antimammary tumor effects of the hydroethanolic extract of *Acacia seyal* (mimosaceae) stem bark. **BioMed research international**, v. 2018, p. 2024602, 2018.

ZINGUÉ, S. et al. *Ricinodendron heudelotii* (Euphorbiaceae) seed oil prevents DMBA-induced breast cancer under menopause-like conditions in Wistar rats. **Frontiers in pharmacology**, v. 15, p. 1389976, 2024.