

Artigo Original

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA CAQUEXIA NO CÂNCER DE MAMA POR PROBIÓTICO E CURCUMINA

Autor: Rafaela Agner D'Aquino Zilli¹, Luisa Amábile Wolpe Simas^{2,1}.

¹Graduanda da Universidade Positivo (UP) do curso de nutrição - Centro e Instituto Internacional de Aprimoramento e pesquisas científicas (CIA-BV), Curitiba, Brasil; rafa.daquino@gmail.com. ²Orientador - Nutricionista. Pós-graduada em Nutrição Clínica pela Universidade Federal do Paraná. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná, Paraná, Brasil. luisa.fies@hotmail.com.

Informações do artigo

Palavras Chave:
câncer de mama,
caquexia, probióticos,
curcumina.

Resumo

O objetivo desse artigo é realizar uma revisão sistêmica sobre o tratamento e a prevenção da caquexia no câncer de mama (CM) com o uso de probióticos e curcumina, o processo no qual ocorre degradação proteica, lipólise excessiva e inflamação crônica através de estímulos de HIF-1/IL-6/TGF- β /TNF/NF-kB, desencadeando angiogênese, invasão e metástase tumoral, levando a um pior prognóstico do câncer de mama. Para atingir o objetivo foi realizada uma revisão sobre os mecanismos bioquímicos pelos quais a caquexia atinge os pacientes com CM e a inibição desses através da utilização de probióticos e curcumina. Os probióticos inibem as vias STAT/NF-kB/COX-2 e estimulam PPAR γ , inibindo a inflamação crônica e a lipólise excessiva. A curcumina é eficiente na captação de espécies reativas ao oxigênio (ERO) e na inibição do fator induzível por hipóxia 1 (HIF-1), consequentemente inibindo o estresse oxidativo total do organismo, melhorando a sensibilidade a radioterapia de células neoplásicas e causando diminuição do metabolismo tumoral. De acordo com os artigos estudados, os probióticos e a curcumina são duas estratégias eficientes na prevenção e tratamento da caquexia no CM, melhorando o prognóstico da doença. Os estudos analisados descrevem que, tanto os probióticos como a curcumina são seguros, para administração em pacientes com câncer durante tratamento radioterápico e quimioterápico.

¹Autor correspondente:

Luisa Amábile Wolpe Simas - e-mail: luisa.fies@hotmail.com - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2323-5665>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v2i3.72> - Artigo recebido em: 09 de agosto de 2019 ; aceito em 15 de agosto de 2019; publicado em 30 de setembro de 2019. Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 2, N.3, setembro 2019. Disponível online a partir de 30 de setembro de 2019, ISSN 2595-0584. www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Article ID

Keywords:
breast câncer, cachexia,
probiotics, curcumin.

Abstract

The objective of this article is to perform a systemic review on the treatment and prevention of cachexia in breast cancer (CM), with the use of probiotics and curcumin, the process in which protein degradation occurs, excessive lipolysis and chronic inflammation through stimuli of HIF-1/IL-6/TGF- β /TNF/NF- κ B, triggering angiogenesis, invasion and tumor metastasis, leading to a worse prognosis of breast cancer. To achieve the objective, a review was performed on the use of probiotics and curcumin. Probiotics inhibit STAT/NF- κ B/COX-2 pathways and stimulate PPAR γ , inhibiting chronic inflammation and excessive lipolysis. Curcumin is efficient in the captation of oxygen-reactive species (ERO) and inhibition of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), consequently inhibiting the total oxidative stress of the organism, improving the radiotherapy sensitivity of neoplastic cells and causing a decrease in tumor metabolism. According to the articles studied, probiotics and curcumin are two efficient strategies in the prevention and treatment of cachexia in CM, improving the prognosis of the disease. The studies analyzed describe that, both probiotics and curcumin are safe for administration to cancer patients during radiotherapy and chemotherapy.

Introdução

A caquexia é uma patologia associada ao câncer, causa perda de peso através de lipólise excessiva, proteólise e inflamação, se diferencia da inanição pela perda de tecido muscular (TM) e de tecido adiposo (TA) ocorrer concomitantemente, ou pela degradação proteica ocorrer junto com lipogênese (1).

A caquexia é negligenciada no câncer de mama (CM), ela é mascarada pela sarcopenia (2,3) e edemas associados ao tratamento. E os eventos que sucedem a caquexia têm uma forte relação com a metástase no CM, estudos apontam que distúrbios metabólicos e presença de citocinas comuns a caquexia são associados a CM metastático (1,3,4,5), estimulando a angiogênese (6) e a proliferação celular (1,7,8), causando nas células tumorais resistência aos quimioterápicos.

Nesse artigo serão abordados os efeitos da curcumin e dos probióticos, como estratégias de prevenção e tratamento da caquexia no CM.

Metodologia

Esse artigo trata-se de uma revisão sistêmica através das plataformas PubMed, SciELO, Springer, Crossref e Scopus, utilizando-se os seguintes descritores: caquexia, câncer de mama, probiótico e curcumin.

Os artigos datam de 1991 a 2019. Foram selecionados 121 artigos, sendo 40 sobre câncer de mama, 20 sobre caquexia, 32 sobre curcumin e 31 sobre probióticos. Ao final foram utilizados 70 artigos científicos como referência que mais se aprofundavam nos descritores câncer de mama, caquexia, curcumin e probióticos.

Para descrever alguns dos processos bioquímicos relacionados a caquexia e ao câncer foi utilizado o livro de bioquímica, Princípios de Bioquímica de Lehninger (Nelson e Cox 2014).

Discussão

Caquexia no câncer de mama (CM)

A caquexia é caracterizada por atrofia muscular, fadiga, anorexia, diminuição de tecido adiposo, hipermetabolismo, liberação de citocinas pró-inflamatórias, inibição de vias de citocinas anti-inflamatórias e desregulação do eixo neuroendócrino, levando ao aumento do potencial paraneoplásico, toxicidade e diminuição da eficiência de quimioterápicos no câncer a medida que o corpo enfraquece (1,9).

Normalmente se diagnostica a caquexia através da perda de massa total do paciente, clinicamente considerando-se em quadro caquético pacientes que perdem mais que 5% de seu peso em 6 meses. O peso não é eficiente para avaliação de pacientes com caquexia no câncer, a caquexia pode ser mascarada por edemas

e obesidade sarcopênica. A melhor forma de avaliar a caquexia no paciente com câncer é por exames laboratoriais que indiquem as seguintes alterações: inflamação, metabolismo celular alterado, lipólise e proteólise (10).

O câncer é caracterizado por mutações no DNA (2,11). No CM essas mutações podem ser desencadeadas e agravadas por hormônios sexuais (11) e fatores do crescimento (FC) (12), como exemplo, a exposição de estrogênio e seus metabólitos, podem levar a mutações em genes que codificam proteínas da via fosfoinositídeo-3-cinase (PI3K) (2,6) que regula a sobrevivência e proliferação celular, sendo os receptores para esses hormônios e FC importantes no direcionamento do tratamento (11,12,13).

Adicionalmente, o TA que compõe 80% da glândula mamária (1), é associado a produção de aromatase, enzima componente da família citocromo P450, que catalisa a degradação do estrogênio produzindo quinonas de estrogênio, como o estradiol que interage de maneira negativa com células do CM (2,3), devido ao fenótipo inflamatório de seus adipócitos, referidos como "adipócitos associados ao câncer" (CAAs) (1). Desse modo, hormônios, citocinas e FC (adipocinas produzidas pelos CAAs) podem estimular a caquexia e a metástase no CM, de forma parácrina/endócrina (1,7). Como também pode haver interação entre os produtos das células cancerígenas com o tecido muscular (TM) e o TA, através de exossomos. Nesses tecidos, há aumento de miR-155, produto das células do CM, age como regulador negativo do receptor ativado por peroxissomos (PPAR γ), prepara os adipócitos para armazenar e sintetizar triacilglicerol (TAG'S), levando a superexpressão da proteína desacopladora, termogenina (UPC1) (9,14). As UPCs são proteínas da membrana interna mitocondrial que fornecem uma via alternativa para os prótons retornarem a matriz na fosforilação oxidativa, sem passar pela ATP sintase, produzindo calor em vez de ATP, levando a diminuição de lipogênese e aumento do gasto calórico (1,10,15).

Mecanismos metabólico da caquexia no câncer de mama

O metabolismo das células tumorais no CM pode ser explicado pelo efeito Warburg (15,16,17), através do aumento de fator induzível por hipóxia 1 (HIF-1), (1,10,16) pela inibição de oxidoredutase contendo do-

mínio WW (WWOX), é um supressor tumoral (15). HIF-1 se liga ao complexo 1 da proteína alvo mecânico da rapamicina (mTORC1) estimulando a produção de ATP através da via glicolítica (15,16,17,18), levando a disfunções de proteínas de membrana mitocondrial, que inibe a fosforilação oxidativa (16,17). HIF-1 super expressa a enzima hexoquinase 2 (16), que catalisa oxidação irreversível de glicose com consumo de ATP (14), aumenta transcrição de GLUT1 (10,16) e diminui a expressão de piruvato desidrogenase (PDH), favorecendo o ciclo do Cori (10,15,16), aonde a glicose é resintetizada, e também a aumento da fosfoglicose isomerase (PGI) (19,20) favorecendo em conjunto a produção de altas taxas de ATP (17). Esses mecanismos mencionados levam um consumo adicional em pacientes com câncer de 300kcal/dia (10).

A enzima PGI, que participa da glicólise e da gliconeogênese, também estimula a secreção da citocina fator de motilidade autócrina (FMA), desencadeando a metástase (4,19).

Níveis aumentados de mRNA para leptina e receptores de leptina (Ob-R) são característicos no CM (7). A leptina é uma adipocina secretada por CAAs, estimula vias proliferativas, provocando angiogênese e metástase através de aumento de transcrição de mRNA de aromatasas (1,7). A ativação de Ob-R estimula a via PI3K, através da fosforilação da proteína-cinase-B (Akt), ativando a glicólise. Regula positivamente os genes survivina e Bcl-2, causando resistência aos quimioterápicos (7).

Células do câncer aumentam o gliconeogênese através de hidrólise de triacilgliceróis (TAGs) (1,3,10). Pacientes com câncer apresentam um aumento de 50% a 100% de mRNA para lipase hormônio sensível (LHS), enzima que catalisa a degradação de TAGs a ácidos graxos (AG) e glicerol, que pode ser utilizado pela célula cancerígena na gliconeogênese, sendo uma reação altamente dispendiosa (10).

Mecanismos moleculares da caquexia no câncer de mama

Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é bem documentada na caquexia do câncer, sendo o maior produto de CAAs no CM (1,7,9). Foi identificado a expressão do receptor sIL-6R no CM, que permite uma trans sinalização de IL-6, aumen-

tando a sua responsividade. IL-6 ativa uma cascata de sinalização ativando a via JAK/STAT3 (21,22), que sinaliza transcrição de fatores de crescimento envolvidos na angiogênese, favorecendo metástase (1), sobrevivência e proliferação celular. Aumenta expressão de LHS e proteína sinalizadora de citocinas (SOCS) (22). A sinalização de STAT3 está associada a expressão de genes da família CCAAT que conferem resistência a quimioterápicos no CM (1). A IL-6 tem influência na via neuroendócrina, através do receptor gp130, que são expressos nas células endoteliais do cérebro, levando aumento de neuropeptídeos que inibem a fome, como a pró-opiomelanocortina (POMC). As melanocortinas (MSH) são produtos de clivagem de POMC. Antagonistas de receptores de MSH levam a aumento de consumo de alimentos em camundongos (10,23).

IL-6 aumenta expressão de enzima E3 (MAFbx) da via da ubiquitinação que leva a degradação de proteínas por proteossomo 26S através de marcação com ubiquitina pelas enzimas E1, E2 e E3 (14). A degradação proteica através de via lisossomal também é estimulada por IL-6, estimulando aumento de enzima lisossômica catepsina (10).

Fator de transformação de crescimento (TGF- β)

O TGF- β possui uma família de 30 peptídeos, liberados através da cascata do ácido araquidônico (AA) por lipoxigenases (LOX). É expresso em células cancerígenas, favorecendo a angiogênese, metástase (1,6) e a degradação proteica. A miostatina (Mstn) e o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF15), fazem parte dessa família do TGF- β . A Mstn, chamada também de fator de diferenciação de crescimento 8 (GDF8) é produzido predominantemente pelo músculo esquelético, atuando como fator autócrino/parácrino. Mstn inibe o crescimento muscular, ligando-se ao receptor ACTIIB, regulando processos inflamatórios e causando atrofia muscular. O GDF15 é aumentado no cérebro de ratos apresentando câncer caquético, levando aumento de marcadores de proteólise da via da ubiquitinação Atrogin-1 e MuRF (enzimas E3) em miotubos do tecido muscular esquelético (24). O TGF- β é um potente regulador da cicatrização de feridas no músculo e a exposição persistente leva à alteração da arquitetura da matriz extracelular e a formação de tecido fibrótico no tecido. A sinalização aumentada de TGF- β no músculo inibe a ativação de células satélites e prejudica a diferenciação de

miócitos (25).

Fator de necrose tumoral (TNF)

TNF é o principal produto produzido por macrófagos e neutrófilos no CM (5,8,26), paciente com câncer de mama apresentam uma diminuição de miR-486 circulante induzido por TNF- α , **afetando a síntese proteica**, sendo miR-486 um regulador positivo da via (24). TNF inibe a lipoproteína lipase (LPL), responsável por envolver TAGs em uma membrana, desencadeando aumento de triglicerídeos plasmáticos (1,10,26), no CM ocorre um infiltrado de TAGs no músculo esquelético (3,10), que também é regulado pela diminuição do PPAR γ no TA (10,27), os macrófagos liberam TNF prejudicando a deposição de gordura em forma de TAGs, AG e glicerol se acumulam no TM como triacilglicerol (1,3), causando resistência à insulina nos miócitos que não conseguem usar a glicose para produção de energia. TNF estimula a síntese de IL-6, de POMC, fosforilação de perilipina, enzima que degrada monoacilglicerol, expressão da subunidade MSS1 do proteossomo 26S (24,28), MAFbx e ERO (10). TNF aumenta expressão de proteína α 2-glicoproteína de zinco (ZAG), uma proteína que se liga a receptores β -adrenérgicos nas células do tecido adiposo marrom (TAM) e tecido muscular esquelético (TME) e, ativam a tradução de UPCs (10).

TNF estimula a metástase através da ativação de metaloproteinases MMP2 e MMP9, que degradam a matriz extracelular (MEC), para transição epitelial mesenquimal da célula cancerígena, MMP2 e MMP9 liberam ectodomínios ativo de TGF- β (5,8,13).

Fator nuclear kappa B (NF- κ B)

A inibição de NF- κ B é a via mais promissora no tratamento e prevenção da caquexia no câncer, pois ela está envolvida na transcrição de todas as citocinas mencionadas acima (1,10,29), ERO, glicocorticoides e induz a COX-2. Quando inativado o NF- κ B encontra-se no citoplasma ligado a uma proteína inibitória (I κ B), impedindo a translocação de NF- κ B ao núcleo e sua ativação (10). A fosforilação de I κ B leva à sua degradação e ativação de NF- κ B. **Ocorre em pacientes submetidos a radiação no tratamento do câncer.** O fator indutor de proteólises (PIF) é uma glicoproteína, transcrito por NF- κ B (29), PIF estimula a fosfolipase A2 (PLA2), catalisando a degradação de

fosfolipídios de membrana (PL), liberando AA e seus produtos inflamatórios, (IL-6, TNF), *TGF-β* e NADPH oxidase, contribuindo para geração de ERO mitocondrial, importante na via de ubiquitinação. NF- κ B é estimulado pela sinalização da via JAK/STAT, ERO, neurotransmissores, neurotrofinas, inflamação, isquemia, peptídeos neurotóxicos e etc (10). FMA estimulado através de PGI pode levar ao aumento da ligação de NF- κ B ao DNA (4).

No CM o gene IKBKE é amplificado. IKBKE codifica proteína inibidor do fator nuclear kappa B subunidade de quinase epsilon (IKK ϵ), IKK ϵ fosforila I κ B, ativando NF- κ B (31).

Prevenção e tratamento da caquexia no câncer de mama

Tabela 1: Referências de estudos científicos.

Tipo de estudo	Autor	Metodologia	Resultados
Curcumina			
Curcumina: inibição da inflamação no câncer de mama			
In vivo	BACHMEIER, Beatrice et al. München, 21 nov. 2007. (44)	Utilizaram células de CM MDA-MB-231, foram injetadas em gânglios mamários de ratos subjacentes a aplicação de 10ng/ml de TNF- α . Foi administrado oralmente curcumina (95%) a 25nM.	O tratamento de 2-4-6h reduziu a ligação de NF- κ B ao DNA; A fosforilação de I- κ B α foi inibida, inibindo atividade de TNF- α ; Diminuição de MMP-1-2-3 (dependente do tempo); Redução de invasão tumoral.
In vivo	WYKE, S M; RUSSELL, S T; TISDALE, M J. [s.l.], 12 out. 2004. (68)	Utilizaram células em ratos transplantados com células MAC16, c/ perda peso $\geq$ 5% (10/15 dias após transplante). Foram medidos a perda de tirosina, nível da subunidade 20S de proteassoma e utilizado anticorpo para I- κ B α . Administraram 50 μ M de curcumina oralmente.	A curcumina conteve totalmente a proteólise em miotubos; Inibiu enzimas quimotripsina, proteassomas e enzimas da ubiquitinação; In vivo a curcumina foi ineficaz (dose 150-300mg/Kg).
Curcumina: biodisponibilidade			
In vivo/clinico	SHOBA, Guido et al. Bangalore, maio 1998. (52)	Foi administrado oralmente em jejum curcumina c/ piperina em um grupo de ratos e em outro grupo apenas curcumina. Curcumina = 2g/Kg – piperina = 20mg/Kg; 10 voluntários masculinos saudáveis foram observados na administração oral em jejum de 2g de curcumina isolado e 2g /curcumina + 20mg/piperina.	Em ambos casos a biodisponibilidade de curcumina aumentou significativamente com piperina e foi bem tolerada.

In vitro	TAN, Suryani et al. Australia, 3 out. 2015. (46)	Utilizaram bactérias fecais humanas e curcumina a 80,1% de pureza, que foi fermentada por 24h.	A curcumina foi reduzida a THC pelas bactérias fecais.
Curcumina: radioterapia			
In vitro	JAVVADI, P. et al. Philadelphia, 1 fev. 2008. (38)	Foram utilizadas células de tumor cervical (HeLa e SiHa) e fibroblastos normais, utilizou 10 mM de curcumina antes da irradiação dessas células para análise do estresse oxidativo.	A sobrevivência de células tratadas com curcumina foi 20% menor em comparação ao controle; Aumentou sensibilidade a radiação; Os fibroblastos não foram sensibilizados a irradiação, sendo inclusive protegidos.
Clínico	HEJAZI, Jalal et al. Nova Iorque, 2 jan. 2016. (49)	Analysaram pacientes com câncer de próstata em radioterapia. Foi administrado oralmente 3g de curcumina em um grupo divididas em 2 capsulas de 500mg em 3 refeições, uma semana antes do tratamento até a conclusão e outro grupo placebo, com 20 pacientes em cada grupo.	Não houve nenhum efeito colateral; Enzima antioxidantes SOD diminuiu no grupo com curcumina (GC); Capacidade antioxidantes total aumentou no GC;
Clínico	RYAN, Julie L. et al. Nova Iorque, jul. 2013. (42)	Analysaram 30 pacientes com CM em radioterapia, divididos em grupo placebo e grupo que ingeriu oralmente 2g curcumina/3x dia. Avaliaram a presença/ausência de dermatite.	A dermatite no GC foi menos acentuada do que no grupo placebo (GP) representando 87,5% menos descamação úmida; A curcumina foi bem tolerada, sendo relatado apenas grau leve de diarreia.
Probióticos			
Probióticos: modulação imunológica no câncer de mama			
In vivo	MAROOF, Hamidreza et al. Iran, 19 jun. 2012. (23)	Foi utilizado a 3 x 10 ⁸ ufc de Lactobacillus acidophilus (L.a.) adm oralmente, bacteria isolada do iogurte caseiro e de fezes de bebê, por 7 dias. Foram divididos 4 grupos de ratos transfectados com células de câncer de mama (4T1), 1) L.a. de iogurte caseiro, 2) L.a. de fezes de bebê 3) injetado por via intraperitoneal com 20 mg / kg de ciclofosfamida 4) controle.	Os ratinhos dos grupos 1 tiveram tumores menos volumosos, maior proliferação de linfócitos tumorais (foi mais pronunciado no grupo 2) e redução significativa de TGF- β (que foi melhor em ratos do grupo 1).

In vivo	YAZDI, Mohammad Hossein et al. Iran, 2010 (67)	Foram utilizados 18 ratos divididos em dois grupos, sendo um controle e outro foi administrado oralmente cepas de L.a. Os ratos de teste (adm de L.a.) tomaram 0.6ml de suspensão contendo a cepa, durante 14 dias antes do transplante e após foi adm essa solução por 30 dias com intervalo de 3 dias. Foi transplantado tumor de mama adeno-carcinoma.	A adm de L.a. inibiu o crescimento do tumor, estímulo de diferenciação de linfócitos Th1, houve diminuição de TGF- β .
In vivo	ZAMBERI, Nur Rizzi et al. Malaysia, 2016 (69)	Foram utilizados ratos, divididos em 3 grupos (n=7): 1) grupo controle; 2) grupo com tumor de mama 4T1, tratado com água destilado; 3) grupo com tumor (4T1) tratado com kefir de água (150mg de água de kefir/kg/28dias).	Redução significativa de metástase, invasão, angiogênese celular, volume de tumor no grupo 3; Aumento de apoptose, > 5x de células TCD4 e 7x TCD8 no grupo 3 e redução dos genes NF- κ B e TNF- α .
In vivo	ARAGÓN, Félix et al. Argentina, 2014 (71)	Camundongos inoculados com células de CM 4T1 divididos em 3 grupo (n=15), conforme alimentação oral: 1) água; 2) leite desnatado; 3) leite fermentado por L. casei ($2 \pm 1 \times 10^9$ cfu / ml).	Entre o grupo 1 e 2 não houve $\neq$ de volume tumoral; No grupo 3 50% dos camundongos possuíam tumores menores, redução de IL-6, aumento de IgA, aumento da relação TCD8/TCD4; TNF- α não se alterou em nenhum dos grupos; Aumento de TCD4 no grupo 2.
Probióticos: inflamação			
In vitro	KADIRAREDDY, Rashmi Holur; GHAN-TAVEMURI, Sujana; PALEMPALLI, Uma Maheswari Devi. Índia, 2016. (65)	Utilizaram Lactobacillus plantarum, dose de 20-100 μ g / ml ALC (com 98% de pureza) e células 231 de CM.	ALC aumentou o estado redox da célula por aumento de enzimas antioxidantes GSH / GSSG; ALC inibiu a proliferação celular após 24h de tratamento com dose de 60 μ g / ml e 80 μ g / ml; Aumento de apoptose com ALC; Supressão de fosforilação de I κ B α .

In vivo	RANJBAR, Sheyda et al. Iran, jan. 2019. (53)	Foram utilizados ratos transplantados com célula do CM 4T1, foram divididos em 2 grupos, 1) tomaram Lactobacillus acidophilus, isolado do iogurte caseiro e fezes de neonatal e 2) grupo controle. O grupo 1 ingeriu 0,1ml de L.a. contendo 10^8 , 2×10^8 e 3×10^8 ufc via orogástrica e o grupo 2 ingeriu uma solução salina.	O grupo que ingeriu L.a. (GLa) aumentou a resposta imune; No (GLa) o volume do tumor diminuiu; Número de linfócitos aumentou em (GLa), Houve uma diminuição significativa de TGF- β no (GLa) em comparação ao controle.
In vivo	ARAGÓN, Félix et al. Argentina, 2015 (60)	Foram utilizados ratos transplantados com tumor de mama (4T1), divididos em grupo controle e grupo que recebeu leite contendo cepas de L. Casei após 80 dias do transplante.	Houve diminuição de angiogênese, IL-6, invasão (sendo que no grupo controle houve invasão de pulmão de 50% e os que tomaram L.c. foi $\leq 10\%$), maior taxa de sobrevida, aumento de células CD4 no grupo que recebeu L.C.
Probióticos: proliferação/PPARγ			
In vitro	MIGLIETTA, Antonella et al. Itália, mar. 2006. (61)	Foi utilizado ALC, sendo aplicado em linha celular de CM 231 de cultura, utilizando técnica de imunocitoquímica com antígenos para ERK1/Raf-1/BclxS/Caspases.	Ocorreu ligeiro decréscimo da taxa de proliferação celular; Aumento de 10% de apoptose em comparação ao GP; Diminuição dependente de tempo da fosforilação de Raf-1/ERK/MAPK.
In vitro	MAGGIORA, Marina et al. Itália, 2004. (66)	Foram utilizadas células de câncer hepático (HepG2/SK-HEP-1), prostático (PC3/ LNCaP), glioblastos humanos (ADF), células de tumor da bexiga (639V / SG6532) e células de CM (231/MD-7). As células foram centrifugadas em meio contendo ALC a 600g.	Constatou inibição de proliferação de (HepG2/ SK-HEP-1/LNCaP/ ADF/639V /SG6532/ MCF-7); Aumento de apoptose em (SK-HEP-1/ADF/231), células MCF-7 dobraram taxa de morte; Aumento de expressão de PPAR γ (HepG2/ PC3/ LNCaP/639V / SG6532/231/MD-7).

In vitro	CHEN, Chujian; CHAN, Hing Man; KUBOW, Stan. China, 2017 (70)	Utilizaram células MC-F7-E3 divididas em 3 grupos 1) tratadas com 32ml de kefir de leite fermentado; 2) tratadas com extrato de leite não fermentado; 3) grupo controle.	Redução de proliferação celular > 80%-dose dependente (grupo 1) em comparação aos outros grupos; No grupo 2 houve aumento de proliferação celular em comparação ao 1 e 3.
----------	--	--	---

Fonte: Elaborada pelo autor

Curcumina

Curcumina é um flavonoide que compõe a maior parte (77%) da cúrcuma longa, presente comercialmente no curry.

A curcumina tem um alto potencial antioxidantes (32). Característica interessante, já que o estresse oxidativo é estimulado pelos quimioterápicos e radioterapia, causando disfunção mitocondrial (33,34,35). Estresse oxidativo favorece o efeito de Warburg, inibe a expressão de miosina (3,10) e estimula o enfraquecimento muscular, através do extravasamento de cálcio (25).

É controverso o papel de fitoterápicos que inibem as espécies reativas ao oxigênio (ERO). Pacientes com câncer, em tratamento radioterápico, ocorre aumento de formação de ERO, através da inibição de Nrf2 (33), ativando a apoptose celular intrínseca. Consequentemente, esses inibidores de ERO poderiam comprometer a eficácia do tratamento (35,36), argumento utilizado por quem desaconselha o uso de curcumina na radioterapia. São muitos os artigos, citados na **tabela 1**, que defendem a utilização de antioxidantes em pacientes em tratamento radioterápico. Os antioxidantes agem de maneira diferente em ambiente de hipóxia do câncer, sendo reduzidos a oxidantes através de mieloperoxidases, aumentando a sensibilidade a radioterapia e aporte de oxigênio nas **células** tumorais, estimulando a produção de superóxido (37,38), enquanto protegem células saudáveis, inibindo o estresse oxidativo total (39). Pacientes com CM, que utilizaram curcumina antes da radioterapia e durante, tiveram diminuição de estresses oxidativo (40,41,42). Estudo clínico demonstrou a inibição da dermatite, com o uso da curcumina antes e durante a radioterapia, protegendo as células epiteliais, que são extremamente responsivas a radioterapia (43).

Em estudos in vivo, mostrados na **tabela 1**, a Curcumina regulou negativamente as citocinas inflamatórias que causam caquexia no CM (30,44).

A curcumina é agonista do receptor PPAR γ (45,46), que além de inibir a síntese de citocinas inflamatórias na caquexia do CM, também estimula a proteína p21, que inibe ciclina D1, ocasionando a interrupção do ciclo celular (18,47).

A curcumina inibe a fosforilação de STAT3/mTORC1, inibindo a sinalização de HIF-1 (32,46).

A biodisponibilidade da curcumina é prejudicada pela glucuronidação e sulfatação nos enterócitos e sua baixa solubilidade (46,48), a bactéria *Escherichia coli* aumentou a biodisponibilidade da curcumina em microbiota humanas através de desglucuronidação e redução de curcumina a tetra-hidrocurcumina (THC) que é mais eficaz que a curcumina (49), preparação de nanopartículas de curcumina dispersas em matriz hidrofílica aumentaram os níveis plasmáticos de curcumina livre (46), a combinação de piperina (20mg) e curcumina aumenta a biodisponibilidade em 20 vezes do flavonoide (46,50), mais estudos são necessários para melhorar a biodisponibilidade da curcumina.

A curcumina inibe ABCB1 e ABCG2 no intestino. Os receptores ABC são receptores que inibem a absorção de fármacos pelas células. A curcumina aumenta a absorção de taxanos, quimioterápicos que inibem a proliferação celular no CM, sendo bem tolerada em tratamentos quimioterápicos (51), melhorando a eficácia do fármaco na inibição da patologia (14,52).

Probióticos

Os probióticos são bactérias que compõe a microbiota intestinal de forma benéfica, formando uma barreira competitiva com patógenos e aumentando as junções entre as células do intestino (53,54), inibindo o *leaky gut* (informação verbal). É bem documentado que o sistema imunológico no CM pode ser modula-

do através dessa relação entre probióticos e sistema imunológico mesentérico, aumentando infiltrados de células imunológicas nos centros tumorais, células diferenciadas nos gânglios linfáticos mesentéricos com estímulos das bactérias (53,55) *Akkermansia muciniphila* e *E. hirae*, melhorando a resposta a imunoterapia no CM (56).

Os probióticos produzem metabólitos pela fermentação. O ácido linoleico conjugado (ALC) é produto da fermentação do ácido láctico (AL) (57), pela cepa de *Lactobacillus plantarum* (58,59,60). O ALC modula os produtos inflamatórios que causam a caquexia no CM, através da inibição da via STAT/NF- κ B/COX-2 (58,60,61), inibindo IL-6, TNF- α e TGF- β . ALC é um agonista de PPAR γ e inibe a fosforilação de I κ B. O CM expressa PPAR γ (10,62), sendo alvo de quimioterápicos na inibição de proliferação e estímulo a apoptose (57,62). PPAR γ é um ativador de transcrição, para genes que codificam enzimas que participam de lipogênese e desencadeando a diferenciação de adipócitos (62,63). A indução de PPAR γ em fibroblastos leva a um fenótipo de células adiposas (27,64). Hipoteticamente a ativação de PPAR γ nos adipócitos associados ao CM poderiam regredir o fenótipo de CAAs. Outro mecanismo pelo qual a ativação de PPAR γ inibe a caquexia no CM é através da inibição da fosforilação IR-1 (65), inibindo a via PI3K/Akt e a via MAPK (66), que estimula a glicólise e a síntese de insulina (10). O receptor PPAR γ é expresso na medula óssea, nas placas de Peyer e linfócitos B (27). Agonista de PPAR γ inibem a transcrição de fator do crescimento do endotélio vascular (VEGF) (48), Fc que estimula a angiogênese e metástase tumoral, PPAR γ inibe a via NF- κ B (10,65).

Cepas de bactérias *L. casei shirota*, *L. Helveticus* e *L. acidophilus* produzido através de fermentação do iogurte natural causam diminuição respectivamente de IL-6, TNF- α e TGF- β em mulheres que possuem CM, descritos na tabela 1 (53,55,56,67).

A utilização de probióticos é bem tolerada em pacientes com câncer e em tratamento quimioterápico, nenhum estudo foi encontrado relacionando probióticos a radioterapia (54).

Conclusão

O ambiente inflamatório da caquexia no CM contribui para metástase do tumor, degradação proteica, fadiga, desregulação do eixo neuroendócrino, levando

ao aumento do potencial paraneoplásico, aumento de toxicidade farmacológica e diminuição da eficiência de quimioterápicos no câncer a medida que o corpo enfraquece, portanto estratégias terapêuticas que previnem a tratam a caquexia no CM com mínimo de toxicidade são importantes, essas estimulam a qualidade de vida da paciente em tratamento, melhorando a responsividade ao tratamento e a auto estima, ao passo que a diminuição da degradação do TM e diminuição da inflamação melhoram os aspectos estéticos do paciente. Tanto o probióticos, quando a curcumina demonstraram inibir a inflamação da caquexia através da inibição da via NF- κ B. Probiótico demonstrou ter um grande potencial em modular o sistema imune contra a célula cancerígena e diminuir a degradação proteica através de PPAR γ . A curcumina possui atividade comprovada clinicamente como um potente antioxidante, bem tolerada na administração a pacientes em tratamentos quimioterápico e radioterápico. Levando em consideração seus múltiplos alvos bioquímicos, o probiótico e a curcumina são importantes estratégias a serem empregados na prevenção e tratamento da caquexia no CM.

Referências

1. GYAMFI, JONES et al. Multifaceted Roles of Interleukin-6 in Adipocyte–Breast Cancer Cell Interaction. *Translational Oncology*, [s.l.], v. 11, n. 2, p.275-285, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2017.12.009>.
2. AKRAM, MUHAMMAD et al. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, [s.l.], v. 50, kosn. 1, p.2-23, 2 out. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>.
3. CONSUL, NIKITA et al. Monitoring Metastasis and Cachexia in a Patient with Breast Cancer: A Case Study. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, Nova Iorque, v. 10, n. 1, p.83-94, 10 jun. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.4137/cmo.s40479>.
4. FUNASAKA, TATSUYOSHI; HOGAN, VICTOR; RAZ, AVRAHAM. Phosphoglucose Isomerase/Autocrine Motility Factor Mediates Epithelial and Mesenchymal Phenotype Conversions in Breast Cancer. *Cancer Research*, Estados Unidos, v. 69, n. 13, p.5349-5356, 16 jun. 2009. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-0488>.

5. WOLCZYK, DOMINIKA et al. TNF- α promotes breast cancer cell migration and enhances the concentration of membrane-associated proteases in lipid rafts. *Cellular Oncology*, Wroclaw, v. 39, n. 4, p.353-363, 4 abr. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13402-016-0280-x>.
6. RIVERA, ANGELES LORENS. Expresion de receptores hormonales, factores de crecimiento y oncogenes en cancer de mama en humanos. 1994. 128 f. Tese (Doutorado) - Curso de Bioquímica, Universidad Complutense de Madrid Facultad de Ciencias Odimicas Departamento de Bioquimica, São Carlos, 1994.
7. JARDÉ, THIERRY et al. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *European Journal Of Cancer*, França, v. 47, n. 1, p.33-43, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.005>.
8. LIAO, SHENG-JUN et al. TGF- β 1 and TNF- α synergistically induce epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by enhancing TAK1 activation. *Journal Of Cell Communication And Signaling*, People's Republic Of China, p.1-12, 9 fev. 2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12079-019-00508-8>.
9. WU, QI ET AL. Breast cancer-released exosomes trigger cancer-associated cachexia to promote tumor progression. *Adypocite*, [s.l.], v. 1, n. 1, p.1-151, 11 dez. 2018. DOI: [10.1080/21623945.2018.1551688](https://doi.org/10.1080/21623945.2018.1551688).
10. WANING, DAVID L; A GUISE, THERESA. Cancer-associated muscle weakness: What's bone got to do with it?. *Bonekey Reports*, Indianapolis, v. 4, p.0-1, 20 maio 2015. Portico. <http://dx.doi.org/10.1038/bonekey.2015.59>.
11. CAVALIERI, ERCOLE et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: Implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Reviews On Cancer*, Estados Unidos, v. 1766, n. 1, p.63-78, ago. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2006.03.001>.
12. FOULKES, WILLIAM D. et al (Ed.). Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, Londres, v. 20, n. 363, p.1938-1948, 11 nov. 2010. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1001389>.
13. MALLA, RAMA RAO et al. A perspective on the diagnostics, prognostics, and therapeutics of microRNAs of triple-negative breast cancer. *Iupab*, India, v. 1, n. 1, p.1-8, 7 fev. 2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12551-019-00503-8>.
14. NELSON, DAVID L.; COX, MICHEL M. *Princípios de Bioquímica de Lehner*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1220 p.
15. ABU-REMAILEH, M; AQEILAN, R I. Tumor suppressor WWOX regulates glucose metabolism via HIF1 α modulation. *Cell Death & Differentiation*, Ohio, v. 21, n. 11, p.1805-1814, 11 jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2014.95>.
16. GARBER, KEN. Energy Derregulation: Licensing Tumors to Grow. *Science*, Michigan, v. 312, n. 1, p.1158-1159, 26 maio 2006. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.312.5777.1158>.
17. COURTNEY, RUPERT et al. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K. *Molecular Biology Reports*, Melbourne, v. 42, n. 4, p.841-851, 18 fev. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-015-3858-x>.
18. XU, XIAO-YU et al. Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients*, China, v. 10, n. 10, p.2-33, 19 out. 2018. DOI: [10.3390/nu10101553](https://doi.org/10.3390/nu10101553).
19. AHMAD, A. et al. Phosphoglucose Isomerase/Autocrine Motility Factor Mediates Epithelial-Mesenchymal Transition Regulated by miR-200 in Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, Estados Unidos, v. 71, n. 9, p.3400-3409, 9 mar. 2011. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0965>.
20. KIM, JUNG-WHAN; DANG, CHI V. Multifaceted roles of glycolytic enzymes. *Trends In Biochemical Sciences*, Estados Unidos, v. 30, n. 3, p.142-150, mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2005.01.005>.
21. CARSON, JAMES A.; BALTGALVIS, KRISTEN A. Interleukin 6 as a Key Regulator of Muscle Mass during Cachexia. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 38, n. 4, p.168-176, out. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/jes.0b013e3181f44f11>.
22. GREENBERG, ANDREW S. et al. Interleukin 6 Reduces Lipoprotein Lipase Activity in Adipose Tissue of Mice in Vivo and in 3T3-L1 Adipocytes: A Possible Role for Interleukin 6 in Cancer Cachexia. *Cancer Research*, Washington, v. 52, n. 1, p.4113-4116, 01

ago. 1992.

23. MAROOF, HAMIDREZA et al. the Immune Response Against *Lactobacillus Acidophilus* Could Modulate Breast Cancer in Murine Model. *Journal of Clinical Immunology*, Janzan, v. 32, n. 6, p.1353-1359, 19 jun. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9708-x>.

24. LOUMAYE, AUDREY; THISSEN, Jean-paul. Biomarkers of cancer cachexia. *Clinical Biochemistry*, v. 50, n. 1, p.1281-1288, 26 abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.011>.

25. BOHLEN, JOSEPH et al. Dysregulation of metabolic-associated pathways in muscle of breast cancer patients: preclinical evaluation of interleukin-15 targeting fatigue. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, Morgantown, v. 9, n. 4, p.701-714, 26 mars. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12294>.

26. TISDALE, MICHAEL J. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiological Reviews*, v. 89, n. 2, p.381-410, abr. 2009. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00016.2008>.

27. ESCHER, PASCAL; WAHLI, WALTER. Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions. *Fundamental and Molecular Mechanisms Of Mutagenesis*, Lausanne, v. 440, n. 2000, p.121-138, 17 dez. 1999. DOI: 10.1016/S0027-5107(99)00231-6.

28. PATEL, HETAL J.; PATEL, BHOOMIKA M. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sciences*, Gujarat, v. 170, p.56-63, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.11.033>.

29. CAMARGO, RODOLFO GONZALEZ. Papel de via de sinalização NF-kB na inflamação do tecido adiposo subcutâneo de pacientes com caquexia associado ao câncer. 2012. 75 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biomedicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

30. RODRIGUES, ADRIANA; ALMEIDA, HENRIQUE; GOUVEIA, ALEXANDRA. Obesidade: O Papel das Melanocortinas na regulação da Homeostasia Energética Obesity: the role of melanocortins in the regulation of energy homeostasis. *Revista Portuguesa de Endocrinologia*, Porto, v. 1, n. 1, p.76-86, 01 jan. 2011.

31. ORLOVA, ZHANNA et al. IKK ϵ regulates the breast cancer stem cell phenotype. *Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular Cell Research*, Mé-

xico, v. 1866, n. 4, p.598-611, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.01.002>.

32. AL, CHENG et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer*, Taiwan, v. 2, n. 1, p.895-900, 21 ago. 2001.

33. MCDONALD, J. T. et al. Ionizing Radiation Activates the Nrf2 Antioxidant Response. *Cancer Research*, Los Angeles, v. 70, n. 21, p.8886-8895, 12 out. 2010. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0171>.

34. CORIAT, R. et al. Sorafenib-Induced Hepatocellular Carcinoma Cell Death Depends on Reactive Oxygen Species Production In Vitro and In Vivo. *Molecular Cancer Therapeutics*, França, v. 11, n. 10, p.2284-2293, 17 ago. 2012. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-0093>.

35. BEATRICE; LABORATORY, SAMUEL A. SEAVER. Production of Large Amounts of Hydrogen Peroxide by Human Tumor Cells. *Cancer Research*, Nova Iorque, v. 51, n. 1, p.794-798, 1 fev. 1991. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/51/3/794.full.pdf>.

36. C.B, SIMONE et al. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, Part 2. *Send To Altern Ther Health Med*, Lawrenceville, v. 13, n. 2, p.7-40, 01 abr. 2007. [Original Research, drsimone.com/Antioxidants Part I.pdf](http://OriginalResearch.drsimone.com/Antioxidants_Part_I.pdf).

37. FUJISAWA, SEIICHIRO; KADOMA, YOSHINORI. Anti- and Pro-oxidant Effects of Oxidized Quercetin, Curcumin or Curcumin-related Compounds with Thiols or Ascorbate as Measured by the Induction Period Method. *In Vivo*, Tokyo, v. 20, n. 1, p.39-44, 17 out. 2005. <http://iv.iarjournals.org/content/20/1/39.long>.

38. JAVVADI, P. et al. The Chemopreventive Agent Curcumin Is a Potent Radiosensitizer of Human Cervical Tumor Cells via Increased Reactive Oxygen Species Production and Overactivation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway. *Molecular Pharmacology*, Philadelphia, v. 73, n. 5, p.1491-1501, 1 fev. 2008. DOI: [10.1124/mol.107.043554](https://doi.org/10.1124/mol.107.043554).

39. ADIWIDJAJA, JEFFRY; MCLACHLAN, ANDREW J.; BODDY, ALAN V. Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions. *Expert Opinion On Drug Me-*

tabolism & Toxicology, Australia, v. 13, n. 9, p.953-972, 10 ago. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2017.1360279>.

40. MOSS, RALPH W. Do Antioxidants Interfere With Radiation Therapy for Cancer? Integrative Cancer Therapies, [s.l.], v. 6, n. 3, p.281-292, set. 2007. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1534735407305655>.

41. LÄÄKÄRIKESKUS, KRUUNUHAAN et al. Treatment with antioxidant and other nutrients in combination with chemotherapy and irradiation in patients with small-cell lung cancer. Anticancer Res, Helsinki, v. 12, n. 3, p.599-606, 01 maio 1992. PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1320355>.

42. RYAN, JULIE L. et al. Curcumin for Radiation Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Thirty Breast Cancer Patients. Radiation Research, New Iorque, v. 180, n. 1, p.34-43, jul. 2013. Radiation Research Society. <http://dx.doi.org/10.1667/rr3255.1>.

43. GALATI, GIUSEPPE et al. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics. Toxicology, Londres, v. 177, n. 2002, p.91-104, jan. 2002. DOI: 10.1016/S0300-483X(02)00198-1.

44. BACHMEIER, BEATRICE E. et al. The Chemopreventive Polyphenol Curcumin Prevents Hematogenous Breast Cancer Metastases in Immunodeficient Mice. Cell Physiol Biochem, Milão, v. 19, n. 1, p.137-152, 21 nov. 2006. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000099202>.

45. KELLOFF, GARY J. et al. Progress in Cancer Chemoprevention. Annals Of The New York Academy Of Sciences, California, v. 889, n. 1, p.1-13, out. 1999. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08718.x Cited by: 79.

46. TAN, SURYANI et al. The degradation of curcuminoids in a human faecal fermentation model. International Journal Of Food Sciences And Nutrition, Parma, v. 66, n. 7, p.790-796, 3 out. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2015.1095865>.

47. HATCHER, H. et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. Cellular And Molecular Life Sciences, Winston-salem, v. 65, n. 11, p.1631-1652, 7 mar. 2008. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-7452-4>.

48. SINGH, SANJAYA; AGGARWAL, BHARAT B. Activation of Transcription Factor NF-κB Is Sup-

pressed by Curcumin (Diferuloylmethane). Journal Of Biological Chemistry, Texas, v. 270, n. 42, p.24995-25000, 13 jul. 1995. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.42.24995>.

49. HEJAZI, JALAL et al. Effect of Curcumin Supplementation During Radiotherapy on Oxidative Status of Patients with Prostate Cancer: A Double Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study. Nutrition And Cancer, Taylor, v. 68, n. 1, p.77-85, 2 jan. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2016.1115527>.

50. PONTUAL, YASMIN DE OLIVEIRA. Avaliação dos polimorfismos do gene ABCB1 associados a fatores clínicos como preditores da tuberculose-resistente. 2017. 82 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2017.

51. GARCEA, G et al. Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. British Journal Of Cancer, [s.l.], v. 90, n. 5, p.1011-1015, mar. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601623>.

52. SHOBA, GUIDO et al. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. Planta Medica, Bangalore, v. 64, n. 04, p.353-356, maio 1998. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-957450>.

53. RANJBAR, SHEYDA et al. Emerging Roles of Probiotics in Prevention and Treatment of Breast Cancer: A Comprehensive Review of Their Therapeutic Potential. Nutrition And Cancer, Tehran, v. 71, n. 1, p.1-12, 2 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2018.1557221>.

54. XIN, XIAOHUA et al. Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Ligands Are Potent Inhibitors of Angiogenesis In Vitro and In Vivo. The Journal Of Biological Chemistry, California, v. 274, n. 3, p.9116-9121, 25 nov. 1998. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.274.13.9116>.

55. RH, ADIRAREDDY; SG, VEMURI; UM, PALEMPALLI. Probiotic Conjugated Linoleic Acid Mediated Apoptosis in Breast Cancer Cells by Down-regulation of NFκB. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Andhra Pradesh, v. 17, n. 59, p.3395-3403, 07 jul. 2016. DOI: 10.14456/apjcp.2016.107/APJCP.2016.17.7.3395.

56. LANDETE, JOSÉ MARÍA et al. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Research International*, Madrid, v. 2017, p.1-10, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5939818>.
57. PETRIDOU, ANATOLI; MOUGIOS, VASILIS; SAGREDOS, ANGELOS. Supplementation with CLA: Isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. *Lipids*, [s.l.], v. 38, n. 8, p.805-811, ago. 2003. DOI: 10.1007/s11745-003-1129-2.
58. MCCARTY, M. F. Activation of PPARgamma may mediate a portion of the anticancer activity of conjugated linoleic acid. *Ideal*, San Diego, v. 1, n. 1, p.187-188, 17 mar. 2000. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1054/mehy.1999.1010>.
59. KIM, EUN JI et al. Conjugated Linoleic Acid Downregulates Insulin-Like Growth Factor-I Receptor Levels in HT-29 Human Colon Cancer Cells. *The Journal Of Nutrition*, [s.l.], v. 133, n. 8, p.2675-2681, 1 ago. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jn/133.8.2675>.
60. ARAGÓN, FÉLIX et al. Inhibition of Growth and Metastasis of Breast Cancer in Mice by Milk Fermented With *Lactobacillus casei* CRL 431. *Immunotherapy Journal*, San Miguel, v. 38, n. 5, p.185-196, 05 jun. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/cji.0000000000000079>.
61. MIGLIETTA, ANTONELLA et al. Conjugated linoleic acid induces apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells through ERK/MAPK signalling and mitochondrial pathway. *Cancer Letters*, Turin, v. 234, n. 1, p.149-157, 20 mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2005.03.029>.
62. BRAISSANT, OLIVIER; WAHLI, Walter. Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α , - β , and - γ during Rat Embryonic Development. *Endocrinology*, Lausanne, v. 139, n. 6, p.2748-2754, 1 jun. 1998. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endo.139.6.6049>.
63. TISDALE, MICHAEL J. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiological Reviews*, Birmingham, v. 89, n. 2, p.381-410, abr. 2009. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00016.2008>.
64. LEMBERGER, THOMAS; DESVERGNE, BEATRICE; WAHLI, WALTER. PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS: A Nuclear Receptor Signaling Pathway in Lipid Physiology. *Cell Dev*, [s.i.], v. 12, n. 1, p.336-363, 09. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.cellbio.12.1.335>.
65. KADIRAREDDY, RASHMI HOLUR; GHANTAVEMURI, SUJANA; PALEMPALLI, MAHESWARI DEVI. Probiotic Conjugated Linoleic Acid Mediated Apoptosis in Breast Cancer Cells by Downregulation of NF-kB. *Asian Pac J Cancer Prev*, Andhra Pradesh, v. 17, n. 7, p.3395-3403, 01 jan. 2016. DOI: 10.14456/apjcp.2016.107/APJ-CP.2016.17.7.3395.
66. MAGGIORA, MARINA et al. An overview of the effect of linoleic and conjugated-linoleic acids on the growth of several human tumor cell lines. *International Journal Of Cancer*, [s.l.], v. 112, n. 6, p.909-919, 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.20519>.
67. YAZDI, MOHAMMAD HOSSEIN et al. Oral administration of *Lactobacillus acidophilus* induces IL-12 production in spleen cell culture of BALB/c mice bearing transplanted breast tumour. *British Journal Of Nutrition*, Tehran, v. 104, n. 02, p.227-232, 2 mar. 2010. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114510000516>.
68. WYKE, S M; RUSSELL, S T; TISDALE, M J. Induction of proteasome expression in skeletal muscle is attenuated by inhibitors of NF-kB activation. *British Journal Of Cancer*, Birmingham, v. 91, n. 9, p.1742-1750, 12 out. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602165>.
69. ZAMBERI, NUR RIZI et al. The Anti-metastatic and Antiangiogenesis Effects of Kefir Water on Murine Breast Cancer Cells. *Integrative Cancer Therapies*, Malaysia, v. 15, n. 4, p.53-66, 26 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1534735416642862>.
70. CHEN, CHUJIAN; CHAN, HING MAN; KUBOW, STAN. KEFIR. Extracts Suppress In Vitro Proliferation of Estrogen-Dependent Human Breast Cancer Cells but Not Normal Mammary Epithelial Cells. *Journal of Medicinal Food*, China, v. 10, n. 3, p.416-422, set. 2007. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2006.236>.
71. ARAGÓN, FÉLIX et al. The administration of milk fermented by the probiotic *Lactobacillus Casei* CRL 431 exerts an immunomodulatory effect against a breast tumour in a mouse modelo *Immunobiology*, Argentina, v. 219, n. 6, p.457-464, jun. 2014.