

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE MEDICINA**

JOSÉ AFONSO PENA PAES

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

CHAPECÓ

2022

JOSÉ AFONSO PENA PAES

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

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da Universidade Federal da
Fronteira Sul (UFFS), como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Médico(a).

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Barbosa Leiria

Coorientador: Profa. Leoni Terezinha Zenevitz

CHAPECÓ

2022

JOSE APOUNO PENA PAES

acadêmicos(as)

O EFEITO ADJUVANTE DOS FLORES SAINT GERMAIN NA
MODULAÇÃO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS TNF- α , IL-6, Fosfatase ALCAINA
EM MULHERES EM TRATAMENTO ADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA
Título do trabalho

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - campus Chapecó.

Orientador(a): Prof^(a). DR. (a). LEONARDO BARBOSA LEIRIA

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 30 / 08 / 2022

BANCA EXAMINADORA

Leonardo Barbosa Leiria
Prof^(a). DR. (a). LEONARDO BARBOSA LEIRIA

Daniela Zanini
Prof^(a). DR. (a). DANIELA ZANINI

Liana Ortiz Ruas Winkelmann
Prof^(a). DR. (a). LIANA ORTIZ RUAS WINKELMANN

Prof^(a). _____ (a). _____

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is a malignant neoplasm that affects women and men worldwide, with a high prevalence in females, with high severity and biopsychosocial impact. Of multifactorial origin, BC has high morbidity and mortality, whose treatment, whether surgical or pharmacological, generates several undesirable physical and psychological effects. From this context, the Association of Complementary Integrative Practices (PICS), through the application of Saint Germain Flower Remedies, aims to contribute to the reduction of pro-inflammatory molecules, acting as an adjuvant in mitigating the negative effects generated by the different treatments. However, no evidence has been found to date on the effect of Saint Germain Flower Remedies on the health status or recovery of cancer patients. In the present study, the relationship between the levels of two inflammatory markers, IL-6 and TNF- α , and of a hepatic marker, alkaline phosphatase, was verified in patients who used or did not use Saint Germain Flowers therapy as an adjuvant. chemotherapy treatment with Tamoxifen and who did not undergo hormone replacement. Participants consumed the prescribed doses of the floral: 2 drops a day for the study period (06 months). The placebo group received only the diluent (Brandy). Blood samples were taken for enzyme dosages before and 6 months after using the floral or placebo. The dosages of IL-6 and TNF- α were performed by the ELISA method and the alkaline phosphatase dosage by the colorimetric enzymatic kinetic method. All groups of patients had high levels of inflammatory markers, which is expected given the clinical condition of these patients. The results showed a small difference between the group that received the floral and the group that used the placebo, with a smaller reduction in the serum levels of IL-6 and alkaline phosphatase in the group that used the placebo. As the study with these florals is pioneering, it is necessary that more studies are carried out, since the differences found may be related to the use of florals.

Descriptors: Breast Cancer, Flower Therapy, Pro-inflammatory cytokines.

1 INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que no triênio 2020-2022 ocorrerão 625 mil novos casos de câncer no Brasil (STEWART; WILD; 2014). As projeções, para 2030, são de cerca de 20 milhões de novos diagnósticos anuais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). O câncer de mama (CM) é a segunda neoplasia maligna mais incidente no mundo, à exceção do câncer de pulmão. É o mais comum entre as mulheres e, a cada ano, em todo o mundo, mais de 2,1 milhões de novos casos surgem e 626 mil óbitos devem ocorrer por essa doença (BRAY et al., 2018). Do total de casos de CM, cerca de 99% dos casos ocorrem em mulheres e, apenas 1%, acomete os homens. Só no Brasil, as estimativas para 2022 são de que 66 mil mulheres serão diagnosticadas com CM (INCA, 2019).

O diagnóstico de câncer geralmente representa uma sobrecarga emocional podendo desencadear transtornos, tais como: alterações da sexualidade e da imagem corporal, medo de recidivas e de mutilação, ansiedade, dor, baixa autoestima, depressão e até mesmo psicoses (FONSECA et al 2016). Nesse contexto, por usar terapias mente-corpo baseadas em evidências, a medicina integrativa exerce influências físicas, emocionais, mentais, sociais, espirituais e ambientais na saúde, fortalecendo o sistema imune (HACK et al., 2018; CHANDWANI et al., 2012). Tudo isso pode mitigar a sintomatologia, ampliar a qualidade de vida e contribuir para a manutenção do tratamento convencional (LOVELACE; MCDANIEL; GOLDEN, 2019; KANG et al., 2012).

As Práticas Integrativas e Complementares (PICS) compõem atividades regulamentadas do Ministério da Saúde, as quais visam à promoção e recuperação da saúde, tendo caráter interdisciplinar, visto que o ser humano é um ser biopsicossocial (FERREIRA et al., 2020). O uso dos florais teve o médico inglês Edward Bach como pioneiro, dando origem aos chamados Florais de Bach, o que, por sua vez, influenciou com que outros pesquisadores produzissem os seus próprios florais, como Florais de Saint-Germain (DE JESUS; DO NASCIMENTO, 2005; RAMOS et al., 2021). Em adição, a partir das essências das plantas, os florais buscam intervir no desequilíbrio vibracional do organismo (ARAÚJO; BASTOS, 2020). Para Bach, era necessário curar os pacientes e não a doença, pois o desequilíbrio entre

corpo e mente poderia adoecer o ser humano, tendo um olhar mais humanístico para o processo de saúde-doença (THALER, 2009).

A Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopáticos, define essência floral como um tratamento suplementar para a saúde, preparado a partir de flores e outras partes de vegetais, minerais e radiações de ambientes, adquiridos por meio de extração solar, ambiental ou decocção, seguido de diluição (LANG, 2020). Dentro da temática, os florais de Saint Germain, elaborados a partir de flores brasileiras, ajudam a atenuar diversos males, como gastrite, insônia, depressão, estresse e trauma, seja no campo físico ou mental e espiritual (VIEIRA et al., 2021).

Mulheres com CM, por muitas vezes, têm a sua qualidade de vida impactada pela autoestima, uma vez que a sexualidade e feminilidade, são afetadas pelo fato de a doença impactar as mamas. Os tratamentos cirúrgicos, ao afetar tal órgão, geram desequilíbrios emocionais, físicos, mentais e sociais (CAMPO-NAVARRO; ORELLANA-YAÑEZ; MORENO-GONZÁLEZ, 2022), o que, por sua vez, corroborada para que essas pacientes busquem outras formas de enfrentamento de sua condição patológica (CASTILLO; SAA; LEMUS, 2015). Nesse contexto, o Questionário de Qualidade de Vida (WHOQOL-BREF), elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tem por objetivo medir, de modo genérico, a qualidade de vida, visando a busca por medidas mais abrangentes e humanísticas (LUCAS-CARRASCO; LAIDLAW; POWER, 2011). Neste sentido, a espiritualidade e a religiosidade se tornam uma ferramenta poderosa, no enfrentamento desta e outras doenças, porque o homem é composto de corpo, alma e espírito (ZENEVICZ, 2009).

É notório que o CM perfaz um conjunto de doenças fenotípica e geneticamente heterogêneas, havendo diferentes comportamentos clínicos e respostas aos tratamentos (FENG et al., 2018). A partir de análises de expressão gênica, o CM pode ser classificado em quatro subtipos moleculares: luminal A, luminal B, HER2-positivo ou triplo negativo (IORFRITA et al., 2012). Tal classificação se dá com base na expressão de receptores hormonais de estrógeno (*ER-estrogen receptor*) e progesterona (*PR-progesterone receptor*), HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) e regulador de proliferação celular (Ki-67) (ADACHI et al., 2016). Em adição, o painel imuno-histoquímico, contendo esses quatro biomarcadores, têm sido aplicados de modo eficiente para essa classificação (TSANG; TSE, 2020). Esses

subtipos são caracterizados por diferentes respostas e resultados às terapias adjuvantes (GOLDHIRSCH et al., 2011).

Em torno de 70% das mulheres com CM são positivas quanto à expressão de receptores de estrogênio (RE) ou receptores de progesterona (RP) (ENGEBRAATEN et al., 2013). Em virtude disso, essas pacientes recebem terapia hormonal, sendo o uso de tamoxifeno (TAM) um dos tratamentos mais utilizados (DEL RE et al., 2012; DAVIES et al., 2013). No tecido mamário o TAM tem efeito antagonista, ligando-se aos RE das células de câncer de mama e inibindo sua proliferação (JIANG et al., 2014). O TAM atua em receptores de estrogênio (RE), havendo dois tipos de RE: o RE α e o RE β . O RE α é um importante marcador de diagnóstico, prognóstico e para a escolha do tratamento de pacientes com câncer de mama (KARAMOUZIS et al., 2016). Embora a função RE β não esteja bem definida, estudos sugerem que sua expressão se relacione a uma melhor resposta ao tratamento com TAM em células de câncer de mama (TREECK et al., 2010; SUN et al., 2014).

O microambiente tumoral é fundamental na evolução do câncer, pois apresenta células, como os fibroblastos, que secretam vários fatores e citocinas que estimulam o crescimento tumoral, invasão e metástase (SAHAL et al., 2020). Essas células podem afetar a eficácia dos medicamentos, via regulação da pressão do líquido intersticial, afetam o transporte de drogas dos vasos para o interstício tumoral (FARES et al., 2020; CHETEHE et al., 2020; CAVALLO et al., 2011). Várias citocinas, dentre elas a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), regulam o microambiente inflamatório do tumor (BRIUKHOVETSKA et al., 2021). Recentemente, essas citocinas pró-inflamatórias foram fortemente sugeridas para desempenhar um papel fundamental no câncer de mama (CHUKIATSIRI; SIRIWONG; THUMANU, 2020). Em adição, estas citocinas aumentam a resistência das células cancerosas à quimioterapia (CHEN; SONG, 2019).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que possui múltiplas funções: envolvimento na regulação das reações imunes, da hematopoiese e do estado inflamatório (SANGUINETTI et al., 2015; SUN et al., 2019), se configurando como umas das principais moléculas indutoras de inflamação a atuar em doenças crônicas e no microambiente tumoral (KAMPAN et al., 2018). Ela também pode ter relação com a quimiorresistência por meio de vários mecanismos, como a indução de fenótipos de

células-tronco cancerígenas (SHINTANI et al., 2016). Adicionalmente, a IL-6 desempenha um papel fundamental na evolução do câncer: como o estágio avançado da doença e a resistência terapêutica na proliferação e sobrevivência de células tumorais, migração, invasão, angiogênese e resistência à quimioterapia (KUMARI et al., 2016). Níveis aumentados de IL-6 em tecidos tumorais ou plasma estão associados a fenótipos tumorais agressivos e baixa sobrevivência em diferentes tipos de câncer, incluindo câncer de mama (AHMAD et al., 2018).

O TNF- α é uma importante citocina pró-inflamatória encontrada no microambiente tumoral e que está envolvida em todos os estágios de desenvolvimento do câncer de mama (CRUCERIU et al., 2020), sendo um fator necrótico que afeta a proliferação e sobrevivência de células tumorais, transição epitelial-mesenquimal (EMT), metástase e recidiva da doença (MA et al., 2017). A expressão crônica de TNF- α no câncer de mama pode realmente apoiar o crescimento do tumor. Maiores níveis de TNF- α circulante estão atrelados a estágios de tumor e metástase linfonodal (ZHOU et al., 2014). Por outro lado, o TNF- α endógeno produzido cronicamente no microambiente tumoral aumenta o desenvolvimento e a disseminação do tumor (LIU et al., 2022). Contudo, o TNF- α atua de modo paradoxal na evolução do câncer, uma vez que age como fator de necrose tumoral e também como fator promotor de tumor (HAMAGUGHI et al., 2011).

A enzima fosfatase alcalina (ALP) executa funções cruciais na sinalização intracelular e na modulação da atividade proteica (LOU et al., 2021) dentro da dinâmica fisiológica do câncer (RAO et al., 2017). Os genes codificadores da ALP podem ser modulados por diferentes moléculas, como foi observado, experimentalmente, a ação do ácido retinóico sobre esses genes em células de câncer de mama (FUSHIMI et al., 2020). Também foi demonstrado que a superexpressão da ALP pode inibir a migração e invasão de células de câncer de ovário (LUO et al., 2019).

Sob a luz desta problemática, o presente projeto de estudo visa investigar os efeitos terapêuticos dos florais de Saint Germain sobre o perfil de marcadores inflamatórios ALP, IL-6 e TNF- α em pessoas acometidas por câncer de mama, enquanto terapia integrativa, adjuvante no tratamento médico convencional.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Chapecó (Chapecó, Santa Catarina, Brasil), UnoChapecó e Plataforma Brasil sob os números de pareceres de registro do CEP 3.631.764 (UFFS) e 4.020.758 (HROUNOCHAPECÓ), em 2019 e está inserido na Plataforma REBEC sob o título: "EFEITOS DO FLORAL DE SAINT GERMAIN EM PACIENTES MULHERES COM CÂNCER DE MAMA". Todos os protocolos realizados nesta investigação seguiram os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e nacional sobre o envolvimento de participantes humanos. As pacientes com câncer de Mama (CM) foram admitidas no estudo após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2 DELINEAMENTO DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Trata-se de ensaio clínico piloto, randomizado, duplo cego utilizando-se no grupo de intervenção (caso) uma dose conhecida de floral independente do peso dos pacientes e um grupo placebo (controle), totalizando 30 pacientes. Os participantes foram randomizados em 2 grupos conforme o tipo de tratamento adjuvante. Um grupo recebeu o tratamento com o Floral de Saint Germain (intervenção ou caso) e outro solução alcóolica placebo (controle). Os frascos tanto para o grupo placebo quanto para o grupo do floral foram codificados e apresentados de forma idêntica. As informações a respeito da randomização foram registradas e confidenciais até o final do estudo. Os profissionais e pesquisadores que atuaram nas coletas e análises dos dados não foram informados a respeito das distribuições dos pacientes nos dois grupos. O cálculo amostral foi definido através do programa PEPI WIN e STATA versão 20.0 numa diferença de 20% entre os grupos para um $p < 0,05$ e um poder de 80%. Os participantes do estudo foram distribuídos em dois grupos (controle e intervenção) com 15 pacientes por grupo.

Foram considerados como critérios de inclusão: apresentar idade superior a 18 anos, sexo feminino, diagnosticados por médico especialista em oncologia do ambulatório em questão como portadores de câncer de mama (a ser constatado em prontuário clínico na instituição), em qualquer estágio de estadiamento da doença,

que mantenham-se em acompanhamento clínico junto à instituição local do estudo, que apresentem condições cognitivas necessárias para compreender os termos do estudo e anuir autonomamente sobre sua participação mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que aceitem, portanto, a terapia floral concomitantemente ao tratamento médico convencional e participar de todas as fases da pesquisa. Já como os critérios de exclusão, considerou-se: perder o seguimento médico/ clínico no local do estudo, seja, por desistência, alta ou óbito, durante as etapas do estudo e apresentar contraindicação médica para uso de terapia floral, atestada por médico especialista do local do estudo.

Os participantes foram divididos em pacientes com dosagem antes de receber os florais (CFA); Pacientes com dosagem do floral após 6 meses do uso (CFD); Pacientes antes de receber o placebo (SFA); pacientes com dosagem de placebo após 6 meses do uso (CFD). Eles consumiram as doses de floral de Saint Germain prescritas (2 gotas ao dia durante o período do estudo). O grupo placebo recebeu apenas o diluente (Brandy). As coletas foram realizadas anteriormente ao início da terapia floral e após 06 meses de tratamento. Os procedimentos de coleta de sangue ocorreram nas datas de consulta de rotina ou durante os procedimentos aos quais os participantes foram submetidos no ambulatório. A partir das coletas de sangue dos pacientes (caso e controle) foram dosados os marcadores inflamatórios, IL-6, TNF- α e Fosfatase alcalina. As dosagens dos marcadores moleculares e enzimáticos (inflamatórios) foram realizadas antes do início do tratamento e após seis meses de tratamento. As análises do soro dos participantes CFA, CFD, SFA e SFD foram feitas em comparação com um controle positivo (CD).

2.3 COLETA DAS AMOSTRAS

Amostras de sangue periférico, no volume de 10mL / paciente, foram coletadas, antes e após seis meses de tratamento, por punção venosa, por coleta. As amostras foram centrifugadas e o plasma mantido congelado a - 80°C Pouco antes das análises elas foram descongeladas e, na sequência, foram submetidas aos testes, conforme a recomendação dos kits utilizados para os ensaios enzimáticos,

2.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

2.4.1 CINÉTICA-COLORIMÉTRICA DA FOSFATASE ALCALINA

A determinação da fosfatase alcalina foi feita por meio do KIT (Gold Analisa) de metodologia cinética-colorimétrica, sendo usado de acordo com as instruções do fabricante. A absorbância foi medida em espectrofotômetro em um comprimento de onda de 405nm antes e após a adição do reagente de cor e então expressas em U/L.

2.4.2 DOSAGEM DE IL-6 E TNF- α

As amostras de soro foram mantidas congeladas a -80°C até o momento da análise de determinação dos níveis séricos de TNF- α e IL-6. Os níveis de IL-6 e TNF- α foram determinados com o kit de imunoenensaio BD Biosciences BD OPteia set B e kit de anticorpos monoclonais para ELISA BD Biosciences human IL-6 e human TNF. Todos os componentes do kit foram armazenados a 4°C . Uma curva padrão foi preparada para cada ensaio fazendo diluições em série a partir TNF- α e IL-6 fornecidos nos kits (equação de reta $3,2 \times X R^2 0,99972$ e $2,7 + X R^2 0,99976$, respectivamente). Os imunoenaios usaram uma técnica de ensaio imunoenzimático ligado a enzima (ELISA) em fase sólida. Resumidamente, microplacas de 96 poços foram preparadas pela adição de Capture Antibody a cada poço e incubadas durante *Over night*. Para evitar a ligação não específica, as placas foram tratadas com BSA a 1% em PBS por 1 h. Em seguida, amostras de soro diluídas foram adicionadas a cada poço e incubadas por 2 h. Em seguida, as placas foram incubadas com Anticorpo de Detecção Biotinilado por 2 h e Estreptavidina Conjugada com Peroxidase de Rábano (HRP) por 20 min. Todas as etapas de incubação foram realizadas à temperatura ambiente e entre cada etapa as placas foram lavadas com tampão de lavagem para remover moléculas não ligadas. Após a última lavagem, uma solução de substrato preparada misturando volumes iguais de TMB e H Microplacas de 96 poços foram preparadas adicionando Capture Antibody a cada poço e incubadas durante a noite. Para evitar a ligação não específica, as placas foram tratadas com BSA a 1% em PBS por 1 h. A densidade óptica foi determinada usando um leitor de microplacas, ajustado para 450 nm. Para corrigir imperfeições ópticas na placa, uma segunda leitura foi realizada em 570 nm e as leituras foram subtraídas das leituras em 450 nm. Os dados foram linearizados traçando o logaritmo da absorbância média contra o logaritmo da concentração usando o Microsoft Excel versão 1904 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). As concentrações séricas de TNF- α e IL-6 foram determinadas usando a equação de ajuste de curva ($y = mx + c$) gerado. O coeficiente

de correlação entre os dados ajustados e os dados reais foi superior a 0,99 para todos os ensaios.

2.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Todos os testes foram realizados em duplicatas, os dados foram tabulados em planilhas Excel e apresentados em porcentagem em relação ao grupo controle. As estatísticas foram realizadas usando o software Graphpad Prism, versão 9.0 e BioEstat versão 5.3. Os resultados foram comparados por análise de variância bidirecional, seguida pelo teste post hoc de Tukey. Foi realizado o teste de normalidade e para os dados enzimáticos não paramétricos foram realizados os testes de Mann Whitney para comparação de dois grupos e Kruskal-Wallis para mais de dois grupos. O Teste Exato de Fisher e o teste de Chi-quadrado foram utilizados na comparação de dados qualitativos entre os grupos. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. Um valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3 RESULTADOS

Com relação às perdas do segmento, das 30 mulheres que iniciaram o estudo, 5 delas não aderiram ao estudo ou foram excluídas: duas por apresentarem distúrbios de pele (uma de cada grupo) e três por terem sua terapêutica modificada, suspensão do TAM e adoção de outro inibidor e tratamento, sendo uma dessas por apresentar alterações gastrointestinais. Ainda dentro dessas com alteração no tratamento, duas relataram algum tipo de desconforto ou dificuldade na frequência do uso da terapêutica com o Floral. Dessa forma, o grupo com floral apresentou 13 pacientes e o grupo sem o Floral (placebo) 12 pacientes (Tabela 1).

3.1 Dados Clínicos das pacientes

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam floral e o grupo placebo quanto a média de idade, incidência de tipo de câncer, subtipo, graus histopatológicos e marcador de receptor HER2, presença de metástase e histórico familiar de câncer (Tabela 1).

Tabela 1. Dados Clínicos das pacientes

	Sem Floral (Placebo) n=12	Com Floral N=13	Total N=25	Teste de Homogeneidade
Idade	52±3	51±5	50±4	P=0,213
Subtipo Celular				
Carcinoma Invasivo	9	11	20	P=0,644
Carcinoma In Situ	3	2	5	
Subtipo Histológico				
Luminal A	5	8	13	P=0,642
Luminal B	4	3	7	
Ductal	1	0	1	
Luminal/Ductal híbrido	2	2	4	
Grau Histopatológico Nottingham				
1	1	3	4	
2	6	8	12	P=0,622
3	3	2	5	
HER2				
Negativo	6	7	13	P=1
Positivo	6	6	12	

Metástase

Sim	2	5	7	P=0,380
Não	8	7	15	

Histórico familiar

Sim	8	7	15	P=0,422
Não	3	6	9	

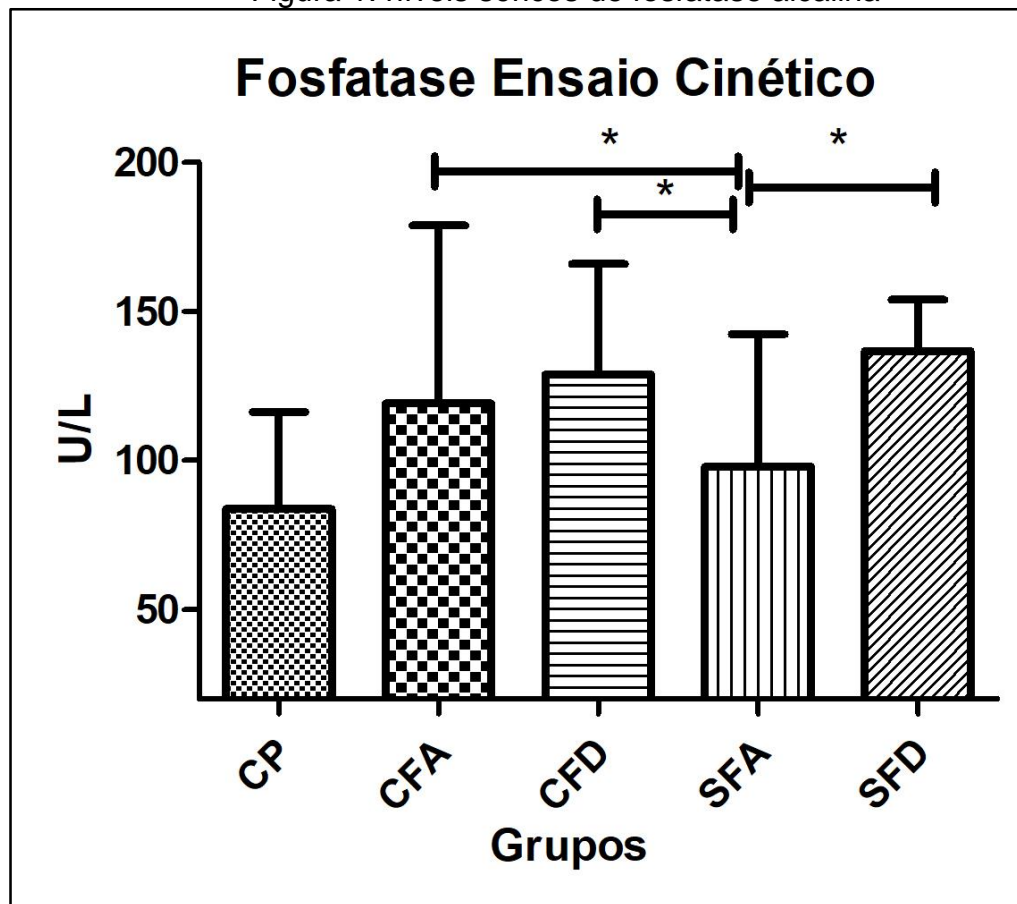
Média \pm Desvio Padrão. Testes de Homogeneidade foram feitos através dos testes: Teste de Mann Whitney para os dados quantitativos e teste Exato de Fisher e Chi-quadrado para os dados qualitativos. Alguns dados não estavam presentes nos prontuários das pacientes ou as pacientes não sabiam informar.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

3.2 FOSFATASE ALCALINA

Ocorreu significância entre os participantes SFA e SFD ($p < 0,05$). Houve significância entre CFA e CFD ($p < 0,05$) e CFD e SFA ($p < 0,05$). A média dos níveis de fosfatase alcalina nos grupos, foram (média \pm DP): CP 83,74 \pm 7 U/L; CFA 119,10 \pm 33 U/L; CFD 128,80 \pm 21 U/L; SFA 97,96 \pm 27 U/L; SFD 136,60 \pm 15 U/L.

Figura 1: níveis séricos de fosfatase alcalina



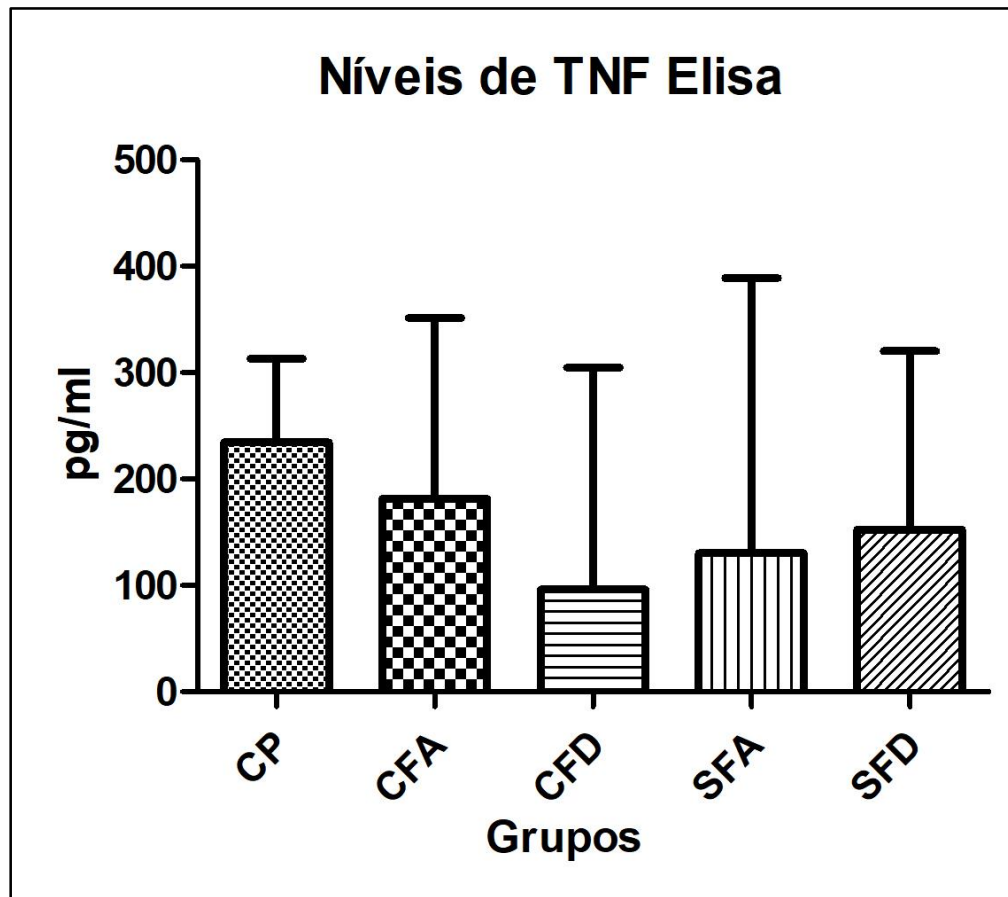
CP: Controle positivo; CFA: Pacientes com dosagem antes de receber os florais; CFD: Pacientes com dosagem após 6 meses do uso de florais; SFA: Pacientes com dosagem antes de receber o placebo; SFD Pacientes com dosagem após 6 meses do uso do placebo. *Indica significância estatística.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

3.3 FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF- α)

Não ocorreu significância entre os níveis de TNF entre os participantes. Os valores médios dos níveis de TNF foram (média \pm DP): CP 234 \pm 72 pg/ml; CFA 181 \pm 114 pg/ml; CFD 103 \pm 85 pg/ml, SFA 114 \pm 63 pg/ml; 152 \pm 81 pg/ml.

Figura 2 - Níveis séricos de TNF- α



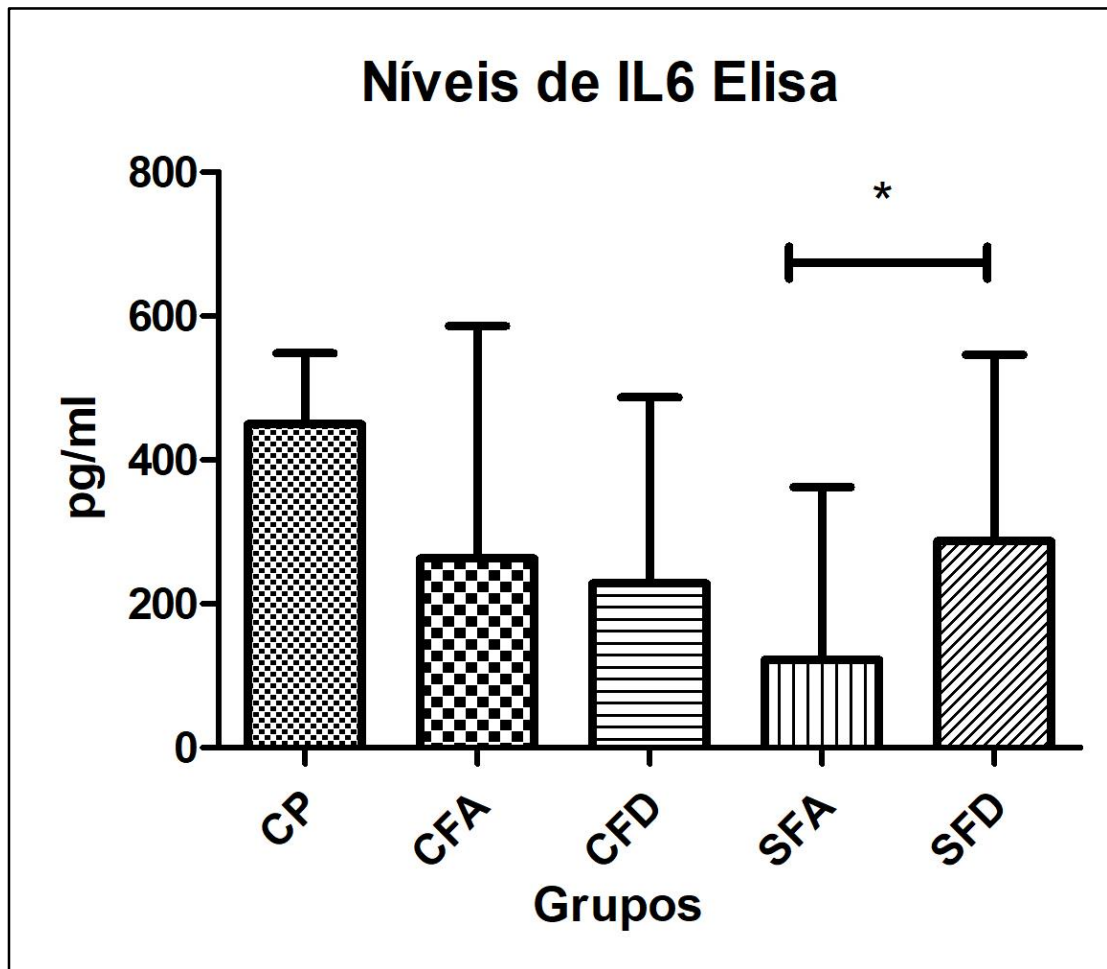
CP Controle positivo; CFA Pacientes com dosagem antes de receber os florais; CFD Pacientes com dosagem após o uso de florais; SFA Pacientes com dosagem antes de receber o placebo; SFD Pacientes com dosagem após o uso do placebo. *Indica significância estatística.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022)

3.4 INTERLEUCINA-6 (IL-6)

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

Figura 3 - Níveis séricos de IL-6



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

Fonte: Elaborado pelos autores (2022)

4 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a relação moduladora dos florais de Saint Germain sobre as citocinas pró-inflamatórias em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico do câncer de mama, com o propósito de estabelecer uma relação entre o uso do floral e o perfil dessas citocinas. Dentro desse contexto, o presente estudo observou que as pacientes com CM que receberam o placebo apresentaram aumento mais expressivo no nível de ALP e IL-6, quando comparado ao grupo que fez uso do floral. Quanto ao TNF, não houve variação expressivo entre os grupos de comparação. Em adição, é importante destacar que este estudo, buscando correlacionar o florais de Saint Germain às estas citocinas, é pioneiro, o que reforça a importância do trabalho que foi realizado.

Entre os efeitos colaterais do uso de TAM, destacam-se os fogachos, mudanças no ciclo menstrual, retenção hídrica, amenorreia, corrimento e sangramentos vaginais, náuseas, diarreia, dermatites e perdas de peso e mudanças de humor (BONMANN; LISSARASSA, 2017). Isso pode ter contribuído em perdas de paciente dentro do estudo, uma vez que, das 5 pacientes que saíram, três tiveram seu tratamento alterado e, embora as outras 2 relataram efeitos associados ao uso do floral, estes sintomas podem estar atrelados à gama de efeitos adversos que o TAM costuma causar.

Aparentemente, existem ligações poderosas entre o cérebro e o sistema imunológico, e os fatores psicossociais podem influenciar diretamente a saúde por meio do comportamento (MCGREGOR; ANTONI, 2009). O estresse se relaciona com uma resposta imune e inflamação, pois há um aumento nos níveis séricos de IL-6, TNF- α , dentre outras citocinas (REAM et al., 2022). Os glicocorticóides, como o cortisol, são utilizados pelo eixo hipotálamo-adrenal-hipófise (HPA) como mediadores de respostas ao estresse que aumentam a liberação de substâncias inflamatórias (STRAWBRIDGE et al., 2021). Atrelado a isso, os florais de Bach podem auxiliar na redução do estresse e de moléculas inflamatórias (STOMSKI et al., 2018; HALBERSTEIN; SIRKIN; OJEDA-VAZ, 2010). Como mostrado por Stomski et al. (2018), os florais podem exercer um efeito positivo sobre o equilíbrio emocional e, por conseguinte, auxiliar na modulação da resposta inflamatória. Reforçando isso, ao focar em tratar a mente e o corpo, ocorre uma melhor resposta regulatória do sistema imunológico, reduzindo a inflamação (POWELL et al., 2013).

As concentrações plasmáticas de ALP foram significativamente aumentaram entre o grupo que fez uso do placebo antes (SFA) e após 06 meses (SFD) de tratamento ($p < 0,05$). Entre o grupo que fez uso do floral antes (CFA) e após 06 meses (CFD) de tratamento ($p < 0,05$), houve menor aumento das citocinas⁶⁺ entre o grupo que fez uso do floral após 06 meses (CFD) de tratamento e o grupo que não fez uso do floral antes (SFA). Existe uma correlação entre a metástase óssea no câncer de mama e o aumento da fosfatase alcalina nas microcalcificações (ZULAUF et al., 2019). Além disso, a metástase comum de tumores para os ossos e sua prevalência têm sido frequentemente observadas em cânceres de próstata, pulmão e mama (CHEN et al., 2017). Portanto, a alteração nos níveis séricos da ALP pode ter associação direta

à mineralização e diferenciação óssea dentro da evolução do CM (TAYUBI; MADAR, 2022).

Embora expresse ação antitumoral, o TNF- α se mostra pró-tumoral em alguns casos do tumor de mama metastático, contribuindo para a sobrevivência de células e o acúmulo de indiferenciação celulares, por induzir a hematopoese (WOLCYK et al. 2016). Assim, mesmo as análises do TNF- α não indicando alterações expressivas entre os grupos analisados, o fato desta molécula apresentar este perfil pró e anti-inflamatório, pode auxiliar na compreensão do referido resultado.

Dentre as citocinas, a maioria é superexpressa em tecidos cancerosos em comparação com tecidos normais, sendo que a superexpressão está associada a piores prognósticos (CHIN; WANG, 2014). A partir disso, as diferenças encontradas nos níveis de fosfatase alcalina e nos níveis de IL-6 ($p < 0,05$), em virtude desse efeito inflamatório sistêmico presente no CM de mama, o significado biológico e clínico se tornam relevantes, pois podem colaborar para a compreensão mais ampla da evolução da doença e dos possíveis caminhos terapêuticos. Isso é confirmado pelo fato de citocinas IL-6, e TNF- α terem sido implicadas na iniciação e progressão do carcinoma ductal (NARITA et al., 2011), assim como a IL-6 é um dos principais biomarcadores da inflamação sistêmica (MAIZES; RAKEL; NIEMIEC, 2009).

O comportamento e a expressão gênica das células tumorais são afetados pelo microambiente que envolve o tumor, e esse ambiente inclui citocinas e fatores de crescimento liberados pelas células do estroma, como leucócitos e fibroblastos (OH et al., 2016). Estudos anteriores relataram que os fatores inflamatórios regulam a autorrenovação das células-tronco do câncer de mama e promovem a progressão do tumor (JIN et al., 2013). Os pacientes com câncer estão sujeitos a estados de estresse e apresentam elevação do hormônio epinefrina, estando este relacionado à deterioração e progressão do tumor e a um pior prognóstico (QIN et al., 2015). Experimentos de estresse em humanos mostraram que o estresse pode suprimir a função imunológica (BEN-ELIYAHU; PAGE; SCHLEIFER, 2007).

A adesão às PICS indica um certo grau de insatisfação dos pacientes com os tratamentos convencionais e, pelo perfil preventivo e coadjuvante, elas auxiliam na melhora do bem-estar (DE LIMA et al., 2021). Um estudo de coorte prospectivo

mostrou que o uso de práticas médicas integrativas, como as baseadas em energia, forneceram melhora da qualidade de vida e redução de sintomas estressores (STOMSKI et al., 2018). As crises agudas de estresse provocam a liberação de noradrenalina e adrenalina, que podem potencialmente aumentar a expressão e a produção de IL-6 (ECKERLING et al., 2021). Além disso, embora os florais de Bach não sejam o mesmo que os medicamentos homeopáticos, ambas as terapias compartilham um suposto 'benefício placebo' devido à falta de evidência científica (MAIZES; RAKEL; NIEMIEC, 2009). Com isso, os florais de Saint Germain, assim como os florais de Bach, podem ter contribuído para um menor aumento dos níveis de IL-6 no grupo que fez uso dos referidos florais.

As células imunes no microambiente tumoral, ditas como células imunes pró-tumorigênicas, como os macrófagos associados ao tumor e os linfócitos infiltrantes de tumor, podem produzir citocinas como IL-6 e TNF- α (DAI et al., 2020). As células imunes pró-tumorigênicas mantêm um equilíbrio relativo dentro de uma certa faixa de promoção da inflamação tumoral e imunidade antitumoral. O estresse crônico quebra equilíbrio entre a promoção da inflamação tumoral e a imunidade antitumoral, via uma resposta pró-inflamatória de longo prazo, fazendo com que a IL-6 e o TNF- α possam atuar em todos os estágios do desenvolvimento do tumor (GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010). Um estudo mostrou que a IL-6 teve seus níveis reduzidos mais significativamente pelo exercício de práticas de mente e corpo, do que pela perda de peso (MORGAN et al., 2014). Assim, o uso dos florais pode ser corroborado com redução do nível de estresse crônico nas pacientes, o que para um menor aumento de IL-6 e o TNF- α .

Diante desse interim, o maior aumento dos níveis séricos de ALP e IL-6, observado no grupo que usou o placebo, após os seis meses de tratamento quimioterápico, comparado ao grupo que fez uso do floral, dentro do mesmo tempo de tratamento, sugere que possa existir uma correlação entre o uso do floral e um melhor controle do perfil inflamatório em pacientes com câncer de mama. Isso reforça a necessidade de mais estudos deste tipo com o uso dos florais de Saint Germain.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso dos florais Florais de *Saint Germain*, podem alterar as medidas inflamatórias e influenciar as respostas imunes em pacientes com CM. Medir a concentração plasmática de citocinas em mulheres com câncer é uma forma não invasiva e indireta de avaliar a resposta sistêmica inflamatória/reguladora e o papel do microambiente formado na resposta pró e anti-inflamatória do hospedeiro. Além disso, o estudo de biomarcadores de inflamação pode fornecer maior compreensão sobre o comportamento biológico desses tumores, bem como sinalizar para futuros biomarcadores da atividade da doença e seu monitoramento terapêutico.

REFERÊNCIAS

- ADACHI, Yayoi et al. Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2016.
- AHMAD, Narmeen 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, 2018.
- ARAÚJO, Carla Luzia França; SILVA, M. J.; BASTOS, Vanessa Damasceno. Terapia floral: equilíbrio para as emoções em tempos de pandemia. **ObservaPICS**, p. 14-14, 2020.
- BEN-ELIYAHU, Shamgar; PAGE, Gayle G.; SCHLEIFER, Steven J. Stress, NK cells, and cancer: Still a promissory note. **Brain, behavior, and immunity**, v. 21, n. 7, p. 881-887, 2007.
- BONMANN, T. J.; LISSARASSA, Yana Picinin Sandri. Principais efeitos colaterais e alterações endometriais relacionadas ao uso do tamoxifeno em tratamento com câncer de mama. **Rev. Saú. Integr.[online]**, v. 9, n. 18, p. 25-28, 2017.
- BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- BRIUKHOVETSKA, Daria et al. Interleukins in cancer: from biology to therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 8, p. 481-499, 2021.
- BRODOWICZ, Thomas et al. Early identification and intervention matters: A comprehensive review of current evidence and recommendations for the monitoring of bone health in patients with cancer. **Cancer treatment reviews**, v. 61, p. 23-34, 2017.
- CAMPO-NAVARRO, Valeria Martín del; ORELLANA-YAÑEZ, Alda; MORENO-GONZÁLEZ, María Mercedes. Reliability of WHOQOL-BREF in studies conducted in women with breast cancer: integrative review. **Sanus**, v. 7, 2022.
- CASTILLO, Lyda Fabiola Vallejo; SAA, Pedro Antonio Calero; LEMUS, Sandro Gustavo. Cuestionarios para medir la calidad de vida en cáncer de mama. **Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá**, v. 2, n. 2, p. 195-218, 2015.
- CAVALLO, Federica et al. 2011: the immune hallmarks of cancer. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 60, n. 3, p. 319-326, 2011.
- CHANDWANI, Kavita D. et al. Cancer-related stress and complementary and alternative medicine: a review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012.

CHEN, Wen-Zhao et al. Clinical characteristics and risk factors for developing bone metastases in patients with breast cancer. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2017.

CHEN, Xueman; SONG, Erwei. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts. **Nature reviews Drug discovery**, v. 18, n. 2, p. 99-115, 2019.

CHIN, Andrew R.; WANG, Shizhen Emily. Cytokines driving breast cancer stemness. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 382, n. 1, p. 598-602, 2014.

CHETEH, Emarndeen H. et al. Interleukin-6 derived from cancer-associated fibroblasts attenuates the p53 response to doxorubicin in prostate cancer cells. **Cell death discovery**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2020.

CHU, Wen-Ming. Tumor necrosis factor. **Cancer letters**, v. 328, n. 2, p. 222-225, 2013.

CHUKIATSIRI, Suttida; SIRIWONG, Supatcharee; THUMANU, Kanjana. Pupae protein extracts exert anticancer effects by downregulating the expression of IL-6, IL-1 β and TNF- α through biomolecular changes in human breast cancer cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 128, p. 110278, 2020.

CRUCERIU, Daniel et al. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. **Cellular Oncology**, v. 43, n. 1, p. 1-18, 2020.

DAI, Shirui et al. Chronic stress promotes cancer development. **Frontiers in oncology**, v. 10, p. 1492, 2020.

DAVIES, Christina et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9869, p. 805-816, 2013.

DE JESUS, Elaine Cristina; DO NASCIMENTO, Maria de Jesus Pereira. Florais de Bach: uma medicina natural na prática. **Rev Enferm UNISA, São Paulo**, v. 6, n. 1, p. 32-7, 2005.

DELLAIRE, Graham; BERMAN, Jason N.; ARCECI, Robert J. (Ed.). **Cancer genomics: from bench to personalized medicine**. Academic Press, 2013.

DE LIMA, Janaine Gonçalves et al. Práticas Integrativas e Complementares no Câncer de Mama: Conhecimentos e habilidades dos enfermeiros na Atenção Básica/Integrative and Complementary Practices in Breast Cancer: Knowledge and Skills of Nurses in Primary Care. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 15, n. 56, p. 23-35, 2021.

DEL RE, Marzia et al. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer. **Cancer treatment reviews**, v. 38, n. 5, p. 442-450, 2012.

ECKERLING, Anabel et al. Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 12, p. 767-785, 2021.

ENGEBRAATEN, Olav; VOLLAN, Hans Kristian Moen; BØRRESEN-DALE, Anne-Lise. Triple-negative breast cancer and the need for new therapeutic targets. **The American journal of pathology**, v. 183, n. 4, p. 1064-1074, 2013.

FARES, Jawad et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 5, n. 1, p. 1-17, 2020.

FERREIRA, Poliana Martins et al. Uso das práticas integrativas e complementares pela enfermagem em pessoas com câncer: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1841-1858, 2021.

FUSHIMI, Atsushi et al. Osteogenic cocktail induces calcifications in human breast cancer cell line via placental alkaline phosphatase expression. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

GOLDHIRSCH, Aron et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Annals of oncology**, v. 22, n. 8, p. 1736-1747, 2011.

GRIVENNIKOV, Sergei I.; GRETEN, Florian R.; KARIN, Michael. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883-899, 2010.

HACK, Carolin C. et al. Breast cancer patients' satisfaction with individual therapy goals and treatment in a standardized integrative medicine consultancy service. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 298, n. 1, p. 147-156, 2018.

HALBERSTEIN, Robert A.; SIRKIN, Alicia; OJEDA-VAZ, Maria M. When less is better: A comparison of Bach® flower remedies and homeopathy. **Annals of epidemiology**, v. 20, n. 4, p. 298-307, 2010.

HAMAGUCHI, Takahiko et al. TNF inhibitor suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 407, n. 3, p. 525-530, 2011.

HAMED, Enas A.; ZAKHARY, Madeha M.; MAXIMOUS, Doaa W. Apoptosis, angiogenesis, inflammation, and oxidative stress: basic interactions in patients with early and metastatic breast cancer. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 138, n. 6, p. 999-1009, 2012.

INCA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 22 jun. 2022.

IORFIDA, Monica et al. Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. **Breast cancer research and treatment**, v. 133, n. 2, p. 713-723, 2012.

JIANG, Yan et al. Snail and Slug mediate tamoxifen resistance in breast cancer cells through activation of EGFR–ERK independent of epithelial–mesenchymal transition. **Journal of molecular cell biology**, v. 6, n. 4, p. 352-354, 2014.

- JIN, S. et al. Non-canonical Notch signaling activates IL-6/JAK/STAT signaling in breast tumor cells and is controlled by p53 and IKK α /IKK β . **Oncogene**, v. 32, n. 41, p. 4892-4902, 2013.
- KAMPAN, Nirmala C. et al. Immunotherapeutic Interleukin-6 or Interleukin-6 receptor blockade in cancer: challenges and opportunities. **Current medicinal chemistry**, v. 25, n. 36, p. 4785-4806, 2018.
- KANG, Eunyoung et al. Complementary and alternative medicine use and assessment of quality of life in Korean breast cancer patients: a descriptive study. **Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 3, p. 461-473, 2012.
- KARAMOUZIS, Michalis V. et al. Targeting androgen/estrogen receptors crosstalk in cancer. **Trends in cancer**, v. 2, n. 1, p. 35-48, 2016.
- KUMARI, Neeraj et al. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. **Tumor Biology**, v. 37, n. 9, p. 11553-11572, 2016.
- LANG, Patricia Gabryela Moreira Bresser. **Terapia Floral: Uma revisão integrativa da literatura**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- LIU, Jiacui et al. Effective suppression of triple negative breast cancer by paclitaxel nanoparticles conjugated with transmembrane TNF- α monoclonal antibody. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 121969, 2022.
- LOU, Zhefeng et al. Alkaline phosphatase downregulation promotes lung adenocarcinoma metastasis via the c-Myc/RhoA axis. **Cancer cell international**, v. 21, n. 1, p. 1-13, 2021.
- LOVELACE, Dawn L.; MCDANIEL, Linda R.; GOLDEN, Dwyann. Long- term effects of breast cancer surgery, treatment, and survivor care. **Journal of midwifery & women's health**, v. 64, n. 6, p. 713-724, 2019.
- LUCAS-CARRASCO, Ramona; LAIDLAW, Ken; POWER, Michael J. Suitability of the WHOQOL-BREF and WHOQOL-OLD for Spanish older adults. **Aging & mental health**, v. 15, n. 5, p. 595-604, 2011.
- LUO, Mu et al. ALPL regulates the aggressive potential of high grade serous ovarian cancer cells via a non-canonical WNT pathway. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 513, n. 2, p. 528-533, 2019.
- MA, Yunfeng et al. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 26, n. 3, p. 421-426, 2017.
- MAIZES, Victoria; RAKEL, David; NIEMIEC, Catherine. Integrative medicine and patient-centered care. **Explore**, v. 5, n. 5, p. 277-289, 2009.
- MCGREGOR, Bonnie A.; ANTONI, Michael H. Psychological intervention and health outcomes among women treated for breast cancer: a review of stress pathways and biological mediators. **Brain, behavior, and immunity**, v. 23, n. 2, p. 159-166, 2009.

MORGAN, Nani et al. The effects of mind-body therapies on the immune system: meta-analysis. **PloS one**, v. 9, n. 7, p. e100903, 2014.

NARIȚA, Diana et al. Expression of CCL18 and interleukin-6 in the plasma of breast cancer patients as compared with benign tumor patients and healthy controls. **Rom J Morphol Embryol**, v. 52, n. 4, p. 1261-1267, 2011.

OH, Keunhee et al. IL-1 β induces IL-6 production and increases invasiveness and estrogen-independent growth in a TG2-dependent manner in human breast cancer cells. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2016.

POWELL, Nicole D. et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 41, p. 16574-16579, 2013.

QIN, Jun-fang et al. Adrenergic receptor β 2 activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment. **BMB reports**, v. 48, n. 5, p. 295, 2015.

RAMOS, Ygor Jessé et al. Advanced Chemophenetic Analysis of Essential Oil from Leaves of *Piper gaudichaudianum* Kunth (Piperaceae) Using a New Reduction-Oxidation Index to Explore Seasonal and Circadian Rhythms. **Plants**, v. 10, n. 10, p. 2116, 2021.

RAO, S. R. et al. Tumour-derived alkaline phosphatase regulates tumour growth, epithelial plasticity and disease-free survival in metastatic prostate cancer. **British journal of cancer**, v. 116, n. 2, p. 227-236, 2017.

REAM, Molly et al. Gerenciamento breve de estresse pós-cirúrgico reduz citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer de mama com sobrepeso e obesidade em tratamento primário. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 27, n. 5, pág. 148, 2022.

SAHAI, Erik et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 3, p. 174-186, 2020.

SANGUINETTI, Alessandro et al. Interleukin-6 and pro inflammatory status in the breast tumor microenvironment. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 13, n. 1, p. 1-6, 2015.

SIERSBAEK, Rasmus et al. IL6/STAT3 signaling hijacks estrogen receptor α enhancers to drive breast cancer metastasis. **Cancer Cell**, v. 38, n. 3, p. 412-423. e9, 2020.

SHINTANI, Yasushi et al. IL-6 secreted from cancer-associated fibroblasts mediates chemoresistance in NSCLC by increasing epithelial-mesenchymal transition signaling. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 11, n. 9, p. 1482-1492, 2016.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. **World cancer report 2014**. Lyon: WHO, 2014. p. 350-352. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/WorldCancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> . Acesso em: 28 jun. 2022.

STOMSKI, N. J. et al. The effect of self-selected complementary therapies on cancer patients' quality of life and symptom distress: a prospective cohort study in an integrative oncology setting. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 37, p. 1-5, 2018.

STRAWBRIDGE, Rebecca et al. The Role of Inflammatory Proteins in Anti-Glucocorticoid Therapy for Treatment-Resistant Depression. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 4, p. 784, 2021.

SUN, X. et al. IL-6 secreted by cancer-associated fibroblasts induces tamoxifen resistance in luminal breast cancer. **Oncogene**, p. 1-11, 2014.

SUN, Xueqing et al. Tumor suppressor HIC1 is synergistically compromised by cancer-associated fibroblasts and tumor cells through the IL-6/pSTAT3 axis in breast cancer. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2019.

TAYUBI, Iftikhar Aslam; MADAR, Inamul Hasan. Biomineralization associated alkaline phosphatase as a potential marker of bone metastasis in the patients with invasive breast cancer. **Saudi journal of biological sciences**, v. 29, n. 8, p. 103340, 2022.

THALER, Kylie et al. Bach Flower Remedies for psychological problems and pain: a systematic review. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2009.

TREECK, Oliver et al. Estrogen receptor beta exerts growth-inhibitory effects on human mammary epithelial cells. **Breast cancer research and treatment**, v. 120, n. 3, p. 557-565, 2010.

TSANG, Julia; TSE, Gary M. Molecular classification of breast cancer. **Advances in anatomic pathology**, v. 27, n. 1, p. 27-35, 2020.

VIEIRA, Vanessa de Miranda Narde et al. APLICABILIDADE DE FLORAIS DE BACH COMO TERAPIA ALTERNATIVA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 176-189, 2021.

WOLCZYK, Dominika et al. TNF- α promotes breast cancer cell migration and enhances the concentration of membrane-associated proteases in lipid rafts. **Cellular Oncology**, v. 39, n. 4, p. 353-363, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer control: knowledge into action: WHO Guide to cancer early diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2017.

YANG, Fuqian; ZHAO, Zhonghua; ZHAO, Nana. Clinical implications of tumor necrosis factor receptor 2 in breast cancer. **Oncology letters**, v. 14, n. 2, p. 2393-2398, 2017.

ZHOU, Xian-Long et al. The clinical significance of PR, ER, NF- κ B, and TNF- α in breast cancer. **Disease markers**, v. 2014, 2014.

ZULAUF, Nicole et al. Expressiveness of bone markers in breast cancer with bone metastases. **Oncology**, v. 97, n. 4, p. 236-244, 2019.