



RESVERATROL NO CÂNCER DE MAMA

Napoleana da Silva Barros², Aline Cardoso Mota de Assis³, João Rafael de Assis^{1,2}

¹Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá-MT, Brasil.

²Centro Universitário Fasipe, Sinop-MT, Brasil.

³Universidade do Estado de Mato Grosso, Sinop-MT, Brasil.

*Corresponding author: assis-jr@outlook.com

RESUMO

O câncer de mama é uma das patologias mais comuns entre as mulheres no mundo todo. Vários fatores de risco têm sido associados com a incidência deste tipo de câncer, tais como idade, sedentarismo, obesidade, uso de bebidas alcoólicas, exposição a radiações e fatores genéticos. Nos últimos anos, pesquisas com uso do resveratrol tem ganhado forte atenção devido aos seus amplos benefícios na saúde. Neste contexto, objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre o uso dos resveratrol no câncer de mama, assim como os prováveis mecanismos pelos quais realiza efeito. O resveratrol é um flavonoide encontrado em vários alimentos, principalmente na uva. Este polifenol reduz danos ao DNA, reduz tamanho e crescimento tumoral, redução do desenvolvimento, proliferação e metástase, inibição da viabilidade celular do cancro, desregulação do ciclo celular, aumento de apoptose das células e redução da resistência às drogas anticarcinogênicas. Os mecanismos pelos quais atua são a modulação da expressão de genes como BRCA1 e BRCA2, evitando a hipermetilação do DNA e proteínas histonas, como acetilação das proteínas histonas e ainda aumentando a expressão de microRNAs que provem a expressão de genes ligados à inibição do câncer. Portanto, o uso do resveratrol tem demonstrado benefícios no câncer de mama. Ainda assim existe uma carência de melhor compreensão de sua total influência, e novos estudos devem-se concentrar



em nível de experimentos *in vivo*, para estipular doses adequadas para uso nutricional terapêutico para tratamento assim como prevenção do câncer de mama.

Palavras-chave: BRCA1; Epigenética; Fitoterápicos.

RESVERATROL IN BREAST CANCER

ABSTRACT

Breast cancer is the most common pathology among women worldwide. Several risk factors have been associated with breast cancer incidence such as age, physical inactivity, obesity, alcohol use, radiation exposure and genetic factors. In recent years research using resveratrol has gained strong attention due to its broad health benefits. In this context, we aimed to perform a literature review on the use of resveratrol in breast cancer as well as the mechanisms by which it effects. Resveratrol is a flavonoid found in many foods, especially grapes. Resveratrol reduces DNA damage, reduces tumor size and growth, reduced development, proliferation and metastasis, inhibition of cancer cell viability, cell cycle dysregulation, increased cell apoptosis and reduced resistance to anti-carcinogenic drugs. The mechanisms by which it acts in modulating the expression of genes such as BRCA1 and BRCA2, avoiding the hypermethylation of DNA and histone proteins, such as histone protein acetylation and also increasing the expression of micro-rna that provide the expression of genes linked to the inhibition of cancer. Therefore, the use of resveratrol has shown benefits in breast cancer, but there is a lack of better understanding of its full influence, studies should focus on the level of *in vivo* experiments to set appropriate doses for therapeutic nutritional use for prevention treatment of breast cancer.

Keywords: BRCA1; Epigenetic; Herbal medicines.



INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que promovem alteração nos sistemas fisiológicos devido à desordem do crescimento celular. As células que formam os tecidos do corpo humano se multiplicam por meio de um processo contínuo, que de forma natural crescem, multiplicam-se e morrem de maneira ordenada. Já as células cancerígenas possuem um crescimento desordenado que ao invés de morrerem crescem formando outras células anormais que invadem órgãos e tecidos (INCA, 2019).

A segunda causa de morte nos Estados Unidos é o câncer, que é um problema de saúde pública mundial. Para o ano de 2019 estima-se que 606.880 americanos morrerão de câncer, prevalecendo câncer de pulmão, próstata e mama (SIEGEL, 2019). No Brasil, estimativas indicam que o número de mortes apenas para o câncer de mama no ano de 2019 será de 59.700 novos casos. O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece a mamografia para mulheres na faixa etária entre 50 a 69 anos como um meio de diagnóstico precoce para o cancro de mama; dados do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SAI/SUS) informam que a quantidade de mamografias realizadas pelo SUS em 2018 foi um total de 4.606.094 (ALLEMANI, 2018; INCA, 2017).

Diante disso, tem-se aumentado os cuidados com a saúde e com o bem estar; as pessoas estão mais empenhadas em fazer atividades físicas, acompanhadas de uma alimentação saudável, buscando por alimentos de qualidade nutricional que vão nutrir e proteger o organismo de enfermidades. Neste contexto, o resveratrol é um flavonoide encontrado na uva, vinho tinto, frutas vermelhas e amendoim que tem chamado a atenção por seus efeitos bioativos no metabolismo (POLONIO; ROCHA; CLEMENTE, 2014).

O resveratrol é um ótimo coadjuvante no tratamento e prevenção de doenças coronarianas, neurológicas, hepáticas e sistema cardiovascular. Pode inibir infecções



virais, tem ação oxidativa e possui propriedades anticancerígenas, impedindo assim, a proliferação de células neoplásicas (BERTELLI; DAS, 2009; CATALGOL *et al.*, 2012).

Portanto, objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre o uso do resveratrol no câncer de mama e os mecanismos por qual produz efeito.

MATERIAIS E MÉTODO

Para a busca dos trabalhos científicos foram utilizadas as plataformas de busca Web of Science, Direct Science, Google Scholar, Public Medline or Publisher Medline e Scientific Electronic Library Online. Tendo a busca baseada nos seguintes descritores: “câncer de mama”, “breast cancer”, “resveratrol”, “alimentos funcionais”, “functional foods”, “epigenética”, “epigenetics”, “polifenóis”, “polyphenols”, e sem uso de restrição temporal. Posteriormente seguido de leitura analítica para identificar, ordenar e estruturar informações que contribuíssem para fundamentação do objeto de estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

Câncer de mama

No ano de 2029 o câncer será a primeira causa de morte no Brasil. Dados obtidos através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) informam que durante o ano de 2000 a taxa de mortalidade era de 94,5 e no ano de 2014 era de 99,6/100.000 habitantes, deixando evidente que em médio a longo prazo o câncer poderá ser a principal causa de morte no país; hoje perde apenas para doenças do aparelho circulatório (MATARAZZO *et al.*, 2017).

O câncer de mama é uma das patologias mais comuns entre as mulheres no mundo todo; apesar de raro, também acomete homens. O número de mortos em 2017 foi de 16.927 mulheres e 203 homens. A idade é um grande fator de risco para o



desenvolvimento, num total de 5 casos 4 ocorrem em pessoas com mais de 50 anos, mas esse não é o único fator de risco que aumenta o desenvolvimento dessa doença, existem outros fatores, tais como os ambientais e comportamentais como sedentarismo, obesidade, consumo de bebidas alcoólicas, exposição a radiações e sobrepeso após a menopausa (TORRE *et al.*, 2012; INCA, 2018). Fatores genéticos e hereditários também são importantes, tais como mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (Breast câncer 1 and 2 = câncer de mama 1 e 2; gene responsável pela produção de proteínas, com função supressora de câncer de mama), casos de câncer de mama na família ou câncer de ovário. História reprodutiva e hormonal, tais como menopausa, menarca antes dos 12 anos, primeira gravidez após os 30 anos, uso de anticoncepcionais orais e realização de procedimentos de reposição hormonal por mais de cinco anos.

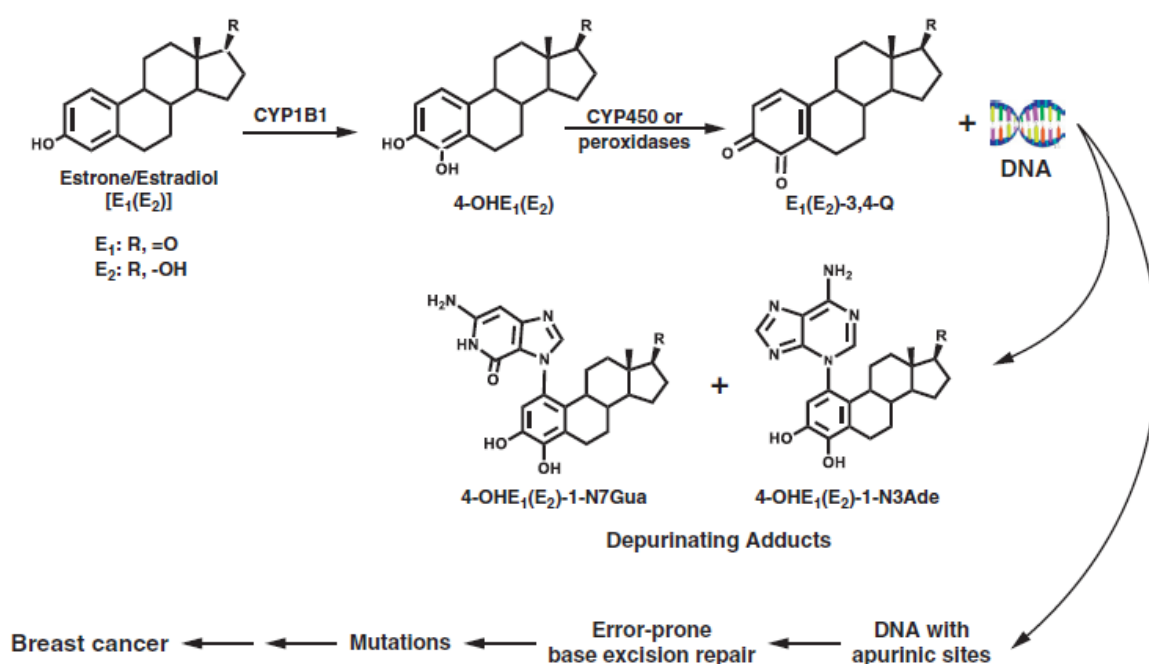
Todavia, o câncer de mama pode ser diagnosticado nas fases iniciais com os seguintes sintomas: pequenos caroços (nódulos) nas axilas, alteração no bico do peito, secreção de líquidos involuntários pelos mamilos, pele da mama avermelhada, nódulo indolor (MAKKI, 2015; INCA, 2018).

Além da auto avaliação recomenda-se que as mulheres façam a mamografia, principalmente na faixa etária de 50 a 69 anos, porém pode ser feita em qualquer idade. Nas mulheres mais jovens fora da faixa etária pode ocorrer que os resultados sejam incorretos, pois as mamas são mais densas e com menos gordura. Outros exames que podem detectar alterações nas mamas são a ultrassonografia, diferenciando nódulos sólidos dos cistos e a ressonância nuclear magnética, funcionando como um campo magnético na produção de imagens sem radiação, ressaltando que esses exames identificam apenas alterações, a real confirmação do câncer é feita em laboratório através do exame histopatológico com a biópsia (INCA, 2018; INCA, 2019).

O aumento do câncer de mama em mulheres pré e pós-menopausa está associado com a exposição ao estrógeno (KEY *et al.*, 2002; KAAKS *et al.*, 2005). Por muitos anos os cientistas não concordaram com a ideia dos estrogênios como

carcinogênicos químicos, mas após alguns estudos, testes bacterianos e pesquisas em mamíferos, algumas descobertas levaram os cientistas a declarar E1 (estrone) e E2 (estradiol) como agentes cancerígenos epigenéticos que estimulam a proliferação celular mediado pelo receptor de estrogênio (ER). E1 e E2 (Figura 1) são convertidos metabolicamente em 4-hidroxiE1 (E2) pelo citocromo p450 (CYP)1B1 (CAVALIERI e ROGAN, 2012).

Figura 1. Principal via metabólica de iniciação do câncer por estrógenos.



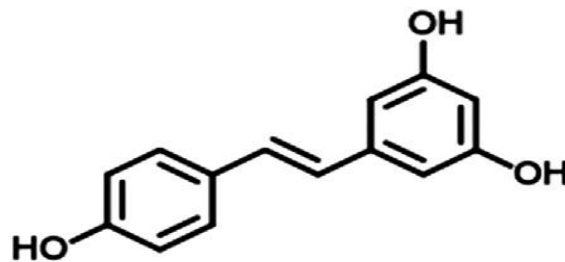
Fonte:CAVALIERI e ROGAN, 2012.

Resveratrol

O resveratrol 3,4',5-trihidroxiestilbeno (Figura 3) é uma substância ativa fitoalexina polifenólica, polifenol de defesa sintetizado naturalmente por uma ampla variedade de plantas em resposta à radiação ultravioleta ou pelo estresse mecânico produzido pela ação de patógenos, agentes químicos e físicos. É responsável pela proteção natural da planta contra fungos, bactérias e toxinas, é uma fitoalexina pelo seu poder de defesa comprovado nas plantas, rico em benefícios para o organismo

humano. Encontrado em duas formas isoméricas: trans-resveratrol e cis-resveratrol. O isômero trans-resveratrol é convertido para cis-resveratrol em presença da luz visível, pois esta é a forma mais estável, e a absorção ocorre no trato gastrointestinal (SEFORA; ANGELIS, 2013).

Figura 3. Estrutura molecular do resveratrol.



Fonte: KIM e KIM (2018).

Pesquisas comprovam que o resveratrol atinge concentração plasmática em 30 a 60 minutos em humanos e em ratos no máximo em 15 minutos. Após absorção ele é metabolizado nas células intestinais ou no fígado nos metabolitos resveratrol-3 glucurônico e o resveratrol-3 sulfato, principais formas circulantes no plasma (SOARES FILHO; CASTRO, 2011).

O processo de distribuição do resveratrol pelos tecidos se dá através do transporte passivo, sendo mediados por proteína carreadora (albumina), todos os processos são facilitados pela característica lipossolúvel do composto e pela alta proximidade a proteína albumina, a eliminação do resveratrol e seus metabolitos acontecem com a ajuda dos líquidos biliares e a urina (WANG *et al.*, 2008).

Propriedades anticancerígenas e anti-giogênicas do resveratrol

O resveratrol possui benefícios, capazes de operar desde a iniciação, progressão e promoção. Na fase de iniciação o resveratrol age na suspensão



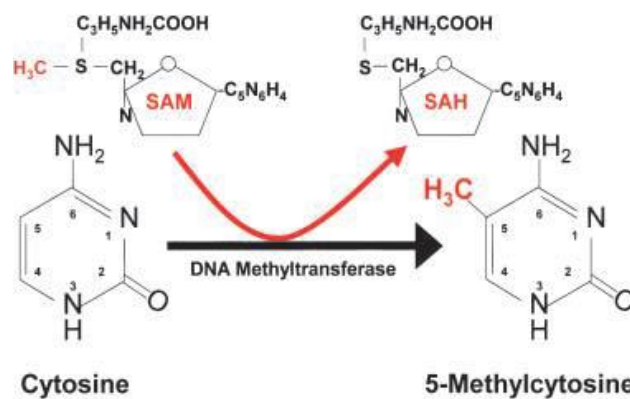
metabólica de carcinogênicos e auxilia na destoxificação através da modulação com enzimas envolvidas na fase I (lipofílicos transformados em carcinogênicos eletrofílicos). Na fase II (convertem metabolitos em compostos com mais hidrossolubilidade) o resveratrol irá estimular as enzimas GST, NAD(P)H quinona oxireductase, GPX e glutathione redutase e reduzir lesões. Na fase de progressão o resveratrol vai agir bloqueando o meio de produção de óxido nítrico, evitando o crescimento de tumor e o desenvolvimento de metástase, ajuda na angiogênese, impedindo as metaloproteinases de danificar a matriz extracelular das células (DELMAS *et al.*, 2009).

Na promoção o resveratrol bloqueia a síntese de poliaminas baixando o crescimento celular e elevando a apoptose, regula o ciclo celular produzindo ou diminuindo ciclinas, oncoproteínas, auxilia na junção de receptores de morte celular. É um grande aliado na ajuda de sensibilização das células no processo de quimioterapia e radioterapia, estudos demonstram que no pré-tratamento de células tumorais cervicais o resveratrol associado com radiações ionizantes inibi o ciclo celular (NGUYEN *et al.*, 2009; FARRIS, 2011; LEE *et al.*, 2014).

Epigenética no Câncer

A epigenética desempenha uma função fundamental na progressão e homeostase de expressão gênica, também podendo ser conhecida como modificadora de DNA, ela regula a expressão do gene sem modificar a sequência do DNA. Compreende um conjunto que ocasiona a regulação a nível transcricional com a metilação, acetilação e fosforilação. A metilação do DNA tem sido a mudança epigenética mais estudada, ocorre um agrupamento metil no C5 do anel da citosina (Figura 7), estimulada por enzimas de DNA metiltransferases ocasionando a formação de 5-metilcitidinal, é a modificação genética química que ocorre com mais frequência em eucariotos como vertebrados, invertebrados, fungos e plantas (FAN *et al.*, 2009; COSTA e PACHECO, 2013).

Figura 7. Metilação da citosina via DNA metiltransferase.



Fonte: Adaptado de ATTWOOD *et al.* 2002.

A epigenética, juntamente com suas implicações aos sistemas fisiológicos e patológicos torna-se fundamentais na era molecular para o descobrimento no desenvolvimento de ferramentas defensivas e terapêuticas para uma grande variedade de doenças. Células cancerígenas apresentam metilação de DNA hipo global associada com hipermetilação de ilhas de nucleotídeos citosina-fosfato guanina (CPG) junto ao promotor liga-se ao silenciamento do gene, podendo servir como biomarcadores altamente valorizados nas previsões de diagnóstico e para fármacos quimioterapêuticos (HOWELL *et al.*, 2009; HEYN e ESTELLER, 2012).

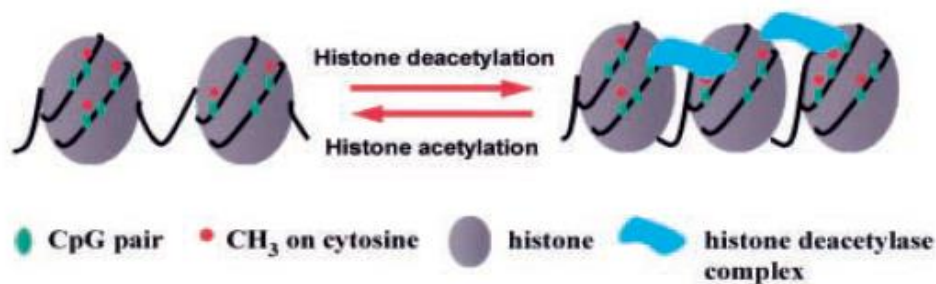
Estudos demonstram os efeitos do resveratrol na expressão e atividade de DNA metiltransferases (DNMT'S) vários resultados apresentaram a diminuição na expressão do cancro de mama. O resveratrol demonstrou que associado a pterostilbeno (PTER) no tratamento de câncer de mama também inibi a atividade do DNA metiltransferase, a presença de metilação do DNA do genoma foi identificada nas células cancerígenas triplo-negativas após o tratamento com o resveratrol e redução

do gene promotor de hipermetilação (PAPOUTSIS *et al.*, 2012; STEFANKAS *et al.*, 2012).

Podendo ser tratado como um epi-fármaco, o resveratrol consegue afetar a metiloma de células cancerosas demonstrando novos alvos para potenciais terapias epigenéticas (MIRZA *et al.*, 2013; QUIN *et al.*, 2014; KALA *et al.*, 2015; MEDINA-AGUILAR *et al.*, 2016). Apresenta também inibição de histonas deacetilases (HDAC), (Figura 8), continuando a mesma linha de estudo sobre o resveratrol foi mostrado dados que inibem a expressão da metástase (MTA1) / unidade HDCA1,2 do nucleossoma obtendo resposta de que por meio da regulação negativa da MTA1 o resveratrol faz um aumento de acetilação p53 (Proteína de tumor) e apoptose em células de câncer (KAI *et al.*, 2010; VENTURELLI *et al.*, 2013).

Uma pesquisa estima que mais de 60% de medicamentos em uso tem origem vegetal, os seres humanos têm utilizado muito as plantas como medicamentos. Uma nova classe de produtos naturais incluindo o resveratrol vem atuando na forma de ligação ou silenciando os genes, através de mecanismos de epigenéticos, os genes vêm atuando como reguladoras chaves na marca de início e progressão do cancro. Modificações epigenéticas levam a uma remodelação da cromatina que produz alterações celulares, reparação do DNA, apoptose e angiogênese, crescimento e diferenciação celular (WACHTEL-GALOR e BENZIE, 2011; DONG *et al.*, 2016; GIORGIO *et al.*, 2016; XIÃO e LI, 2016).

Figura 8. Mecanismos de acetilação e deacetilação de histonas



Fonte: Adaptado de ATTWOOD *et al.* 2002.

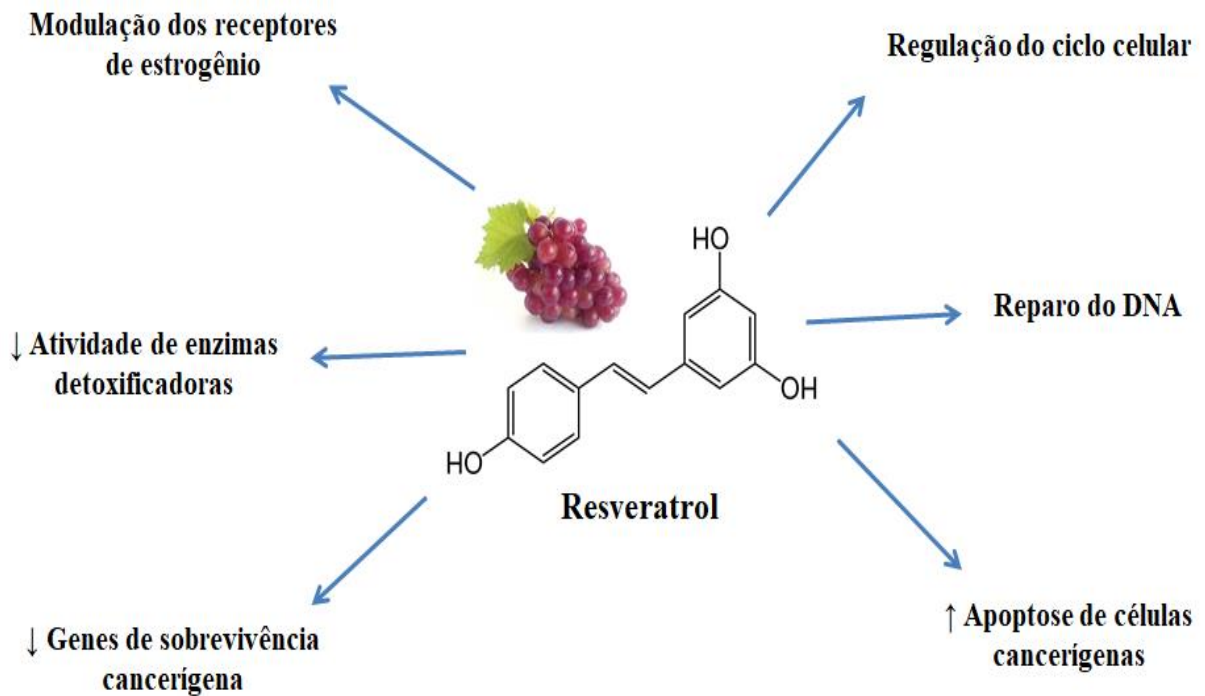


Efeitos do resveratrol no câncer de mama

Existem cinco tipos de intervenção para o tratamento do câncer de mama, a mastectomia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e imunoterapia. Como a poucas opções terapêuticas eficaz no tratamento do cancro de mama triplo negativo por se tratar de uma classe cancerígena que está ligado com o aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), mutações no gene BRCA-1, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), contribuindo dessa maneira para um rápido crescimento e aumento do câncer mamário (ZHOU, 2013; FERRAND *et al.*, 2013; ZANG *et al.*, 2016).

Se tratando de uma doença heterogênea, o câncer torna-se classificado conforme os parâmetros clínicos, moleculares e histopatológicos a fim de prever sobre o comportamento do tumor e estudar estratégias para fins terapêuticos. O efeito biológico dos estrógenos nos órgãos acontece através de receptores de estrógenos, tornando-se presente na progressão e desenvolvimento do câncer de mama, o papel do resveratrol é agir como um fator de mudança nuclear ativado pelo estrógeno, determinando o aumento da expressão de genes de proliferação e sobrevivência celular e diminuindo a quantidade de genes com a função pró-apoptótica, estimulando assim, o desenvolvimento e proliferação celular (MAKKI, 2015; YAGER, 2015; DAI *et al.*, 2016), na figura 9 é demonstrado as possíveis ações do resveratrol em inibir o câncer de mama.

Figura 9. Potenciais efeitos do resveratrol no câncer de mama.



Fonte: próprios autores.

Na Tabela 1 segue uma compilação de trabalhos publicados em sistema *in vitro* sobre os efeitos do resveratrol em modelos de câncer de mama, com as linhagens celulares, efeitos e mecanismos. Enquanto que na Tabela 2 está uma compilação de estudos *in vivo*, sobre o efeito do resveratrol em modelos de câncer de mama animal, efeitos e mecanismos.



Tabela 1. Efeito do resveratrol em modelos de câncer de mama *in vitro*.

Linhagem Celular	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
4T1	1 a 5 mg / kg por 23 dias	Crescimento celular suprimido	ND	Bove <i>et al.</i> , 2002
MCF-7	15 g por 36 horas	Proliferação celular inibida	↓ Via PI3K / AKT dependente de ER α	Pozo-Guisado <i>et al.</i> , 2004
MCF-7, T47D	10 e 25 ng / ml 2 e 4 vezes por 24 e 48 horas	Efeito bifásico exercido no crescimento de células receptoras de estrogênio (ER) +	Doses baixas: ↑ pro-IGF-II, ↑ catepsina D; Doses altas: ↓ pró-IGF-II, ↓ catepsina D	Vyas <i>et al.</i> , 2005; Vyas <i>et al.</i> , 2006
SK-Br3, MCF-7	25 a 50 μ M por 24 horas	Crescimento celular inibido	↓ CYP19	Wang <i>et al.</i> , 2006
MCF-7	5 a 40 μ g / ml por 24 a 48 horas	Proliferação celular inibida	↓ Telomerase	Lanzilli <i>et al.</i> , 2006
MCF-7, MCF-AHR ₂₀₀	25 μ M por 24 horas	Proteína de resistência ao câncer de mama induzida	↑ AHR, ↑BCRP	Ebert <i>et al.</i> , 2007
MDA-MB-231	64 μ M por 9 dias	Esferóides tumorais inibidos	↓ Ceramide	Dolfini <i>et al.</i> , 2007
T47D	15g por 3 horas	Proliferação celular inibida	↑VCAM1 / cul5	Lubbers <i>et al.</i> , 2011
MCF-7, ZR-75.1, MDA-MB-231	20 a 100 μ M por 24 horas	Proliferação celular reduzida	↑ fosforilação de NF-Y / p53 / Sin3 / HDAC1, ↑ fosforilação de p38MAPK, ↓ ER α	De Amicis <i>et al.</i> , 2011
MCF-7, MDA-MB-231	5 μ M por 9 dias	Proliferação celular inibida e transição do ciclo celular	↑ ligação α v β 3, ↑ p53ser15, ↑ p21, ↑ p53R2	Hsieh <i>et al.</i> , 2011
MCF-7	250 μ M por 48 horas	Viabilidade celular reduzida	↓ Metabolismo da glicose, ↓ PFK	Gomez <i>et al.</i> , 2013



Continuação da Tabela 1.

Linhagem Celular	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
MCF-7, SUM 159	100 mg/kg por 14 dias	Inibida proliferação de células-tronco do câncer de mama	↓ Wnt / β-catenin	Fu <i>et al.</i> , 2014
MDA-MB-231	1 a 5 mg/kg por 23 dias	Apoptose induzida	↑ Ceramide	Scarlati <i>et al.</i> , 2003
MCF-7	30 μM por 24 horas	Apoptose induzida	↑ TRAIL	Fulda e Debatin, 2004
MDA-MB 468	2.5 a 40 mmol por 24 horas	Apoptose induzida	Via dependente de p53 do tipo selvagem	Laux <i>et al.</i> , 2004
MCF-7	1 a 5 mg/kg por 23 dias	Proliferação celular inibida; parada do ciclo celular induzida na fase S e apoptose	↓ Ciclina D, ↓ CDK4, ↑ p53, 21 p21WAF1 / CIP, ↑ caspase-9, ↓ Bcl-2, ↓ Bcl-XL, ↑ Bax	Kim <i>et al.</i> , 2004
MCF-7	0 a 150 mM de 12 a 72 horas	Parada induzida do ciclo celular e apoptose	↓ via PI3K dependente de ERα, ↓ Bcl-2, ↓ NF-κB, ↓ MMP-9, ↑ caspase-3/8, ↓ potencial da membrana mitocondrial, ↑ NÃO, ↑ ROS	Pozo-Guisado <i>et al.</i> , 2005
MDA-MB-231, MDA-MB-453, MDA-MB-468	5 a 20 μmol de 1 a 24 horas	Crescimento celular suprimido; apoptose induzida	↓ Atividade da tirosina quinase Src, ↓ ativação Stat3, ↓ fase S, ↓ G2-M, ↓ ciclina D1, ↓ Bcl-xL, ↓ Mcl-1	Kotha <i>et al.</i> , 2006
MDA-MB-231	25 mg/kg por 3 semanas	Apoptose induzida	↓VEGF	Garvin <i>et al.</i> , 2006
MCF-7, MDA-MB-231,SK-BR-3, Bcap-37	10 a 100 μM de 5 a 40 minutos	Inibição de crescimento induzido e apoptose	↑ clivagem de PARP, ↓ pAKT, ↑ pro-caspase-9	Li <i>et al.</i> , 2006
MCF-7	200 a 400 mg/kg por 15 semanas	Apoptose induzida	Via ERK1 / 2 mediada por integrina αVβ3 e via dependente de p53	Lin <i>et al.</i> , 2006

Continuação da Tabela 1.

Linhagem Celular	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
MCF-7, MDA-MB-231	10 µM por 30 minutos	Apoptose induzida	↑ MAPK, ↑ ERK1 / 2, ↑ AP1, ↑ COX-2, ↑ p53ser15, ↑ p300	Tang <i>et al.</i> , 2006
MCF-7, MDA-MB-231	25 a 200 µM de 5 dias	Apoptose induzida	↑ Ca ⁺² , via independente da caspase, ↑ CytC, ↑ IAP, ↑ caspase-3, ↑ caspase-9	Sareen <i>et al.</i> , 2007
MCF-7	100 mg/kg por 25 dias	Apoptose induzida	↓ proIGF-II, bloqueia a sobrevivência, ↑ despolarização mitocondrial, ↑ caspase-7	Singh <i>et al.</i> , 2007
T47D	50 a 100 µmol por 3 dias	Apoptose induzida	↑ p53, ↓ p70S6K e a fosforilação de pS6RP, ↑ PARP clivagem	Alkhalaf, 2007
MDA-MB-231	1 a 100 µmol por 3 dias	Apoptose induzida	↑ MAPK (Thr202 / Tyr204), ↑ clivagem de PARP, ↓ proteína ribossômica pS6	Alkhalaf, 2007
MCF-7	50 µg por 24 horas	Efeitos pró-apoptóticos exercidos	↑ JNK, ↑ p38 MAPK, ↑ ROS, ↓ GSH, alteração de GSH / GSSG, ↑ Cyt.c, ↑ caspase-9	Filomeni <i>et al.</i> , 2007
MCF-7	100 mg/kg por 25 dias	Efeito apoptótico suprimido	O Pro-IGF-II, ativa PI3K / AKT, Bcl-2 e Bcl-XL, fosforilação / translocação nuclear da proteína de ligação ao elemento responsivo a AMP cíclico	Singh <i>et al.</i> , 2008
MDA-MB-231	1, 10 e 50 µM por 24 horas	Apoptose induzida	↑ ERK1/2, ↓ Bcl-2, ↑ caspase-3	Nguyen <i>et al.</i> , 2008
MCF-7	64 µM por 48 horas	Autofagia induzida	↓ AKT / mTOR	Scarlatti <i>et al.</i> , 2008
MCF-7	10 µM por 24 horas	Apoptose induzida	↓ Bax / Bcl-2	Sakamoto <i>et al.</i> , 2010
MCF-7, MDA-MB-231	5 µM por 30 horas	Apoptose induzida	↑ ASP1, ↑ Bax, ↑ p21, ↑ E2F	Shi <i>et al.</i> , 2011



Continuação da Tabela 1.

Linhagem Celular	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
MCF-7	100 µM por 24 horas	Apoptose induzida	Modulação pós-tradução de p53, ↑ caspase-3, ↑ caspase-9	Ferraz da Costa <i>et al.</i> , 2012
MCF-7	100, 200 e 300 µM por 24 e 48 horas	Apoptose induzida	↓ esfingosina 1-fosfato, ↓ PARP	Lim <i>et al.</i> , 2012
MCF-7, MDA-MB-231	50 a 100 µM por 24 horas	Morte celular exercida por apoptose	↓ pH intracelular, distúrbio na homeostase do Ca ²⁺ , ↓ isoformas 1 e 3 do trocador Na-H	Mehdawi <i>et al.</i> , 2012
MCF-7	25 a 50 µM por 24 horas	Inibição de crescimento exibida	↑ SOD-2	Khan <i>et al.</i> , 2013
MCF-7	ND	Potenciação da morte celular induzida por radiação ionizante (IR)	↓ NF-κB, ↓ AKT, ↓ (NOS3), ↓ ERK1 / 2, ↓ SOD2, ↓ p50, ↓ p65, ↓ TNFα, ↓ Birc 1, 2 e 5	Aravindan <i>et al.</i> , 2013
MCF-7	200 µM por 72 horas	Apoptose induzida e quimiossensibilização	↓ PI3K / AKT, ↑ ligando Fas, ↑ proteína associada ao Fas com domínio da morte, ↑ Cyt.c, ↑ Bid truncado, ↑ caspase-9, ↑ caspase-3	Chen <i>et al.</i> , 2014
MCF-10A, MCF-10A-Tr	28 a 60 µM por 24 horas	Apoptose induzida	Via dependente de p21, ↑ PARPcleavage, ↑ Bax / Bcl-XL, ↓ CDC-2, ↓ CDC-6, ↓ ciclina D1, ↓ ciclina A, ↓ ciclina E1, ↓ ciclina B1, ↑ γ-H2AX, ↓ polimerase (β, δ, e), ↓ PCNA, ↓ Fen-1, ↓ PI3K / AKT / NF-κB	Mohapatra <i>et al.</i> , 2014
MDA-MB-231, Paclitaxel resistente MDA-MB-231	100 µM por 52 horas	Proliferação celular inibida e formação de colônias; senescência e apoptose aprimorada	↓MDR1, ↓CYP2C8	Sprouse <i>et al.</i> , 2014



Continuação da Tabela 1.

Linhagem Celular	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
MDA-MB-231	50 µM por 8 horas	Migração celular inibida	Citoesqueleto alterado, ↓ FAK	Azios e Dharmawardhane, 2005
MCF-7	50 µM por 24 horas	Invasão inibida	↑Tensin	Rodrigue <i>et al.</i> , 2005
MDA-MB-231	50 µM por 24 horas	Migração celular inibida	Citoesqueleto alterado, ↓ FAK	Azios <i>et al.</i> , 2007
MDA-MB 435	100 µM por 48 horas	Migração e invasão reduzidas	↓ IGF-1, ↓ PI3K / AKT, ↓ MMP-2	Tang <i>et al.</i> , 2008
MCF-7	10 µM por 24 horas	Migração e invasão reduzidas	↓ MAPK / ERK, ↓ Her2 fosforilação, ↓ MMP-9	Tang <i>et al.</i> , 2008
MDA-MB-231	60 a 120 µM por 24 horas	Migração celular inibida	Bloqueia a via PI3K / Akt induzida por EGF; ↓ PI3K, ↓ Akt, ↓ MED28, ↓ MMP-9	Lee <i>et al.</i> , 2011
4T1	5 a 10 µM por 24 horas	Metástase inibida	↓MMP-9	Lee <i>et al.</i> , 2012
MCF-7 / TR	50, 100 e 200 µM por 48 horas	EMT inibido	↓ TGF-β / Smad	Shi <i>et al.</i> , 2013
MCF-7	100 µM por 1, 3 e 5 dias	Transição mesenquimal epitelial (EMT) suprimida	↓ EMT induzido por EGF, ↑ E caderina, ↓ caracol, ↓ lesma, ↓ vimentina, ↓ Zeb1, ↓ Zeb2, ↓ Ssh1, ↓ Ssh 2, ↓ cofilina, ↓ ERK1 / 2	Vergara <i>et al.</i> , 2011
MCF-7	50 µM por 72 horas	Radicais oxidativos extintos	↓ ROS	Bader e Getoff, 2006
MCF-10F	0.1 a 30 nmol/l por 72 horas	Adutos de DNA estrogênio-inibidos	↑ NQO1	Zahid <i>et al.</i> , 2008
MCF-7	25 µM por 24 horas	Adutos de DNA estrogênio-inibidos	↓ CYP1B1, ↑ NQO1	Lu <i>et al.</i> , 2008
MCF-7	10 µM por 24, 48 e 72 horas	Bioativação inibida de dioxina	↓ Indução da família CYP1, ↓ AhR, ↓ ARNT, ↓ RNA pol II	Beedanagari <i>et al.</i> , 2009



Continuação da Tabela 1.

Linhagem Celular	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
MCF-7	50 a 100 μ M por 24 horas	Transcrição gênica induzida por TCDD reprimida visando ER α	↓ Regulamento CYP1A1 mediado por AHR	Perdew <i>et al.</i> , 2010
T47D, MDAMB-231, BT-549	LuminalA, Basal, Basal	Suppressed bioactivation of dioxin	↓AhR-independent of ER α ↓CYP1A1, ↓CYP1B1	Macpherson <i>et al.</i> , 2010
MCF-10A	1,25 a 100 μ M por 24, 48 e 72 horas	Genotoxicidade inibida	↓ Adutos de dietilestilbestrol (DES) -DNA	Hinrichs <i>et al.</i> , 2011
MCF-10A	10 a 100 μ M por 5 dias	Danos reduzidos ao DNA	↓ ROS, ↑ Nrf2	Kang <i>et al.</i> , 2012
MCF-7	150 a 250 μ M por 48 horas	Reparo de DNA inibido; quimiorresistência suprimida	↓ NBS1, ↓ NRE11	Leon-Galicia <i>et al.</i> , 2013
MCF-10A	50 μ M por 48 horas	Prevenção de alterações induzidas por 17 β -estradiol em genes e proteínas antioxidantes	↑ Nrf1, ↑ Nrf2, ↓ Nrf3, ↑ SOD3, ↑ NQO1	Chatterjee <i>et al.</i> , 2014
MCF-7	10 e 100 μ M por 24 horas	Silenciamento epigenético suprimido do BRCA1	↓ silenciamento epigenético mediado por AhR do BRCA1	Papoutsis <i>et al.</i> , 2010
MCF-7	10 e 100 μ M por 24 horas	Silenciamento epigenético inibido	↓ Interação do ligante AhR-TCDD, ↓ MBD2, ↓ H3K9me3, ↓ DNMTs, ↓ hipermetilação do promotor BRCA1	Papoutsis <i>et al.</i> , 2012
MCF-7	10 a 50 μ M por 24 horas	Metilação promotora inibida de genes supressores de tumores	↑ PTEN, ↓ DNA metiltransferase, ↑ p21	Stefanska <i>et al.</i> , 2012
MCF-7, MDA-MB-231	10 μ M de 24 a 96 horas	Alterações epigenéticas reversas	↓ DNMT1, ↓ HDAC1, ↓ MeCP2	Mirza <i>et al.</i> , 2013
MCF-7	15 μ g/ml por 24 horas	Células sensibilizadas em relação à doxorrubicina	Citotoxicidade aumentada da doxorrubicina	Osman <i>et al.</i> , 2012



Continuação da Tabela 1.

Linhagem Celular	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
MCF-7	250 µM por 48 horas	Apoptose induzida e quimiossensibilização	↓ HSP27, ↓ proteína tumoral controlada por translação, ↓ peroxiredoxina-6, fosfoproteína-1 induzida por estresse, ↓ piridoxina-59-fosfato oxidase-1, ↓ transferência de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase, ↑ isoporase de triosefosfato, ↓ permeabilidade mitocondrial ↓ citocromo c	Díaz-Chávez <i>et al.</i> , 2013
Células MCF-7 resistentes à doxorrubicina	0.01 a 100 µM por 32 horas	Resistência a múltiplas drogas suprimida e sensibilização em relação à doxorrubicina	↓ MRP1, ↓ glicoproteína-p	Huang <i>et al.</i> , 2014
MCF-7 resistente à adriamicina, MDA-MB-231	12.5 a 50 µM por 24 horas	Células sensibilizadas em relação à adriamicina	↓ MDR1, ↓ MRP1	Kim <i>et al.</i> , 2014
BT-549, MCF-7, MDA-MB-231	30 a 100 µM por 24 horas	Regulação do miRNA145	↓ pAKT, ↓ fosforilação de C / EBP-b	Sahdeva <i>et al.</i> , 2012
MCF-7	100 µM por 24 horas	Expressão aumentada de miR-663 e miR-744	↓ eEF1A2	Vislovukh <i>et al.</i> , 2013
MDA-MB-231	25 mg/kg por uma semana	Expressão aumentada de miR-16, -141, -143 e-200c	↑ Ago2	Hagiwara <i>et al.</i> , 2012

ND: Não demonstrado; Ago2 = agronaute2; AKT = proteína cinase B; ASPP-1 = proteína estimuladora da apoptose de p53-1; Birc 1, 2 e 5 = proteína 1, 2, 5 contendo IAP baculoviral; C/EBP-b = proteína beta de ligação a CCAAT/intensificador; CDC-2 = homólogo da proteína 2 do ciclo de divisão celular/quinase 1 independente do ciclo; CDC-6 = proteína 6 do ciclo de divisão celular; CUL 5 = cullin 5; CYP = citocromo P450; dUTP = trifosfato de desoxi-uridina; eEF1A2 = fator de alongamento de



tradução eucariótico 1A2; ERK1/2 = cinase 1/2 regulada extracelular; Ligante Fas = membro 6 da superfamília da proteína transmembranar tipo II / TNF; Fen-1 = endonuclease 1 específica da estrutura do retalho; H3K9me3 = trimetilação da histona H3 lisina 9; MBD2 = proteína 2 do domínio de ligação a metil-CpG; miRNA = micro RNA; Trocador de Na-H = trocador de sódio-hidrogênio / antiporter; IR = ionizante radiação; NBS1 = nibrina; NOS 3 = óxido nítrico sintase 3; Nrf3 = fator nuclear eritroide 2- fator 3 relacionado; p21 / WAF1 / CIP = inibidor de quinase dependente de ciclina 1 / proteína 1 que interage com CDK; p21 = proteína 1 de interação com inibidor de quinase dependente de ciclina / CDK; p53 Ser 15 = proteína tumoral p53 / antígeno de tumor celular p53, fosfoproteína p53 / supressor de tumor p53-Serina 15; ribonucleotídeo indutível p53 / R2 = redutase 2; pAKT = AKT fosforilado; Pro IGF-II = pró-insulina como fator de crescimento II; PS6RP = proteína ribossômica fosfo S6; Sin 3 = proteína em hélice anfipática emparelhada; SOD2 = superóxido dismutase 2; Src tirosina quinase = protooncogene tirosina-proteína quinase Src; Ssh = homólogo de estilingue de proteína fosfatase; TdT = desoxinucleotidil transferase terminal / DNA nucleotidylexotransferase / terminal transferase; TNF α = fator de necrose tumoral- α ; BID truncado = agonista da morte em domínio interativo BH3 truncado; Wnt / β = integrase sem asas 1 / β ; Zeb = homeobox de ligação à caixa E de dedo de zinco; α V β 3 = α V β 3 / um tipo de integrina que é um receptor de vitronectina; p-H2AX = família de histonas H2A fosforiladas, membro X.



Tabela 2. Efeito do resveratrol em modelos de câncer de mama *in vivo*.

Modelo Animal	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
Modelos de carcinogênese química				
Ratas Sprague-Dawley expostas ao MNU	1 a 10 µM por 24 e 48 horas	Estágios iniciais inibidos da carcinogênese mamária	↑ Apoptose	Bhat <i>et al.</i> , 2001
Ratas Sprague-Dawley fêmeas tratadas com DMBA	1 a 100 µM de 6 a 48 horas	Carcinoma ductal induzido por DMBA	↓ COX-2, ↓ MMP-9, ↓ NF-κB, fase S-G2-M bloqueada	Banerjee <i>et al.</i> , 2002
Ratas Sprague-Dawley fêmeas tratadas com MNU	10 a 100 µM por kg por 5 dias	Carcinogênese mamária induzida por NMU		Sato <i>et al.</i> , 2003
Ratas Sprague-Dawley expostas ao DMBA	100 a 333 mg/kg do nascimento até a morte	Carcinogênese mamária suprimida	↓ diferenciação das glândulas mamárias, ↓ proliferação, ↑ apoptose	Whitsett <i>et al.</i> , 2006
Ratas Sprague-Dawley fêmeas injectados com DMBA	100 µg por 22 semanas	Incidência de tumor de mama induzida por DMBA inibida	↑ Apoptose, ↓ proliferação, ↓ peroxidação lipídica ↓ 5-LOX, ↑ TGFβ1	Chatterjee <i>et al.</i> , 2011
Ratas Sprague-Dawley grávidas expostas ao TCDD	10 a 50 µM de 24 a 72 horas	Alterações suprimidas nas estruturas das glândulas mamárias	↓ Metilação de BRCA1, ↓ DNMT-1, ↓ ciclina D1, ↓ CDK4, ↑ AhRR	Papoutsis <i>et al.</i> , 2013
Ratas ACI expostas ao E2	50 mg a cada mês por 8 meses	Inibida proliferação de tecido mamário e aumento do período de latência do tumor	↑ Apoptose ↑ NRF2, ↑ NQO1, ↑ SOD3, ↑ OGG1, ↓ AOX 1, ↓ FMO1, ↓ dano ao DNA	Singh <i>et al.</i> , 2014
Ratas ACI tratadas com E2	5 a 25 mg/kg/dia por 21 semanas	Efeito diferencial exercido nas alterações epigenéticas do tecido normal e do câncer de mama	↓ DNMT 3b, ↑ miR21, ↑ miR129, ↑ miR204, ↑ miR489	Qin <i>et al.</i> , 2014



Continuação da Tabela 2.

Modelo Animal	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
Modelos de xenoenxerto				
Camundongos singênicos BALB / c fêmeas injetados com células 4T1	10 a 50 µM por 24 horas	Não apresentou efeito no crescimento do tumor	ND	Bove <i>et al.</i> , 2002
Camundongos nus fêmeas injetados com células MDA-MB-231	30 µM por 3 dias	Diminuição do crescimento tumoral, redução da angiogênese e aumento do índice apoptótico	↓VEGF	Garvin <i>et al.</i> , 2006
Camundongos fêmeas nu / nu injetados com MDA-MB-231	25 a 200 µM por 7 dias	Tamanho reduzido do tumor	ND	Sareen <i>et al.</i> , 2007
Camundongos nus atímicos usando células MDA-MB-231Luc	50 a 100 µM por 48 horas	Suprimiu o crescimento de células-tronco cancerígenas e apoptose induzida	↓FAS, ↑DAPK2, ↑BNIP3	Pandey <i>et al.</i> , 2011
Camundongos BALB / c injetados com células de câncer de mama 4T1	0 a 30 µM por 8 horas	Metástase pulmonar suprimida	↓MMP-9	Lee <i>et al.</i> , 2012
Camundongos nus atímicos xenoenxertados com MCF-10Acells	50 a 100 µM por 48 horas	Suprimiu o crescimento de células-tronco cancerígenas e apoptose induzida	↓SREBP1	Pandey <i>et al.</i> , 2013
Camundongos fêmeas NOD / SCID injetados com células SUM159	100 mg/kg por 30 dias	Volume tumoral reduzido	ND	Fu <i>et al.</i> , 2014
Camundongos SCID fêmeas ou nu / nu inoculados com células MDA-MB-231 ou MDA-MB-435	100 mg/kg por 24 horas	Aumento do crescimento do tumor mamário e metástase	↑Rac, ↑PAK1, ↑JNK, ↑Akt	Castillo-Pichardo <i>et al.</i> , 2013



Continuação da Tabela 2.

Modelo Animal	Dose e duração	Efeitos	Mecanismos	Referências
Modelos de tumores espontâneos				
Camundongos fêmeas HER-2/nuetransgênicos FVB/N	4.4 a 50 µM/dia por 31 semanas	Desenvolvimento tumoral prolongado e número e tamanho reduzido de tumores	↑ Apoptose, ↓ HER-2 / nu	Provinciali <i>et al.</i> , 2005
Modelo de camundongo com câncer de mama com mutação no .o (Abcg2 -/-; K14cre; Brca1F/F; p5 3F/F)	300 mg/kg por aprox. 320 dias	Não apresentou efeito na latência do tumor	ND	Zander <i>et al.</i> , 2012

ND: Não demonstrado; 5-LOX= 5-lipoxigenase; Abcg 2 (- / -) = subfamília G da cassete de ligação a ATP 2 duplo negativo; AhRR= Aryl-Hydrocarbon Receptor Repressor; Akt= Protein kinase B (PKB); AOX 1= Aldeído Oxidase 1; BRCA1= Cancro da Mama Início Adiantado 1; CDK4= Cyclin-Dependent Kinase 4; ciclina D1= Proteína do Ciclo Celular; COX-2= Ciclo-Oxigenase-2; DAPK2= Death-Associated Protein Kinase 2; DNMT 3b= DNA Metiltransferase 3 Beta; DNMT-1= DNA Methylation; FAs= Antígeno de Apoptose 1 (APO-1 ou APT); FMO1 = flavina contendo monooxigenase 1; HER-2= Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; JNK= C-Jun N-Terminal Kinase.; miR = microRNA; MMP-9= Metaloproteinase da matriz 9; NF- κB= Fator Nuclear Keppa B; NQO1= (NAD(P)H) Quinone Dehydrogenase 1; NRF2= Fator Nuclear Eritróide 2 Relacionado ao Fator 2; OGG = oxoguanina glicosilase; OGG1= 8-Oxoguanine Glycosylase; PAK1= Serine/threonine-Protein Kinase; Rac=Signaling G Proteins (GTPases); SAF = sintetase de ácidos graxos; SCID = imunodeficiência combinada grave; SOD3 = superóxido dismutase 3; SOD3= Superoxide Dismutase 3; SREBP1 = proteína-1 de ligação ao elemento regulador de esterol; TGFβ1= Fator de Crescimento Transformante Beta Tipo 1; VEGF= Fator de crescimento endotelial vascular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O resveratrol é um flavonoide encontrado em vários alimentos, principalmente na uva, que pode trazer vários benefícios à saúde. De forma geral no contexto do câncer de mama, os efeitos do resveratrol estão na redução de danos ao DNA, redução do crescimento tumoral, desenvolvimento e proliferação de células tumorais, redução da metástase, redução do tamanho do tumor, inibição da viabilidade celular do cancro, desregulação do ciclo celular cancerígeno, aumento da apoptose de células cancerígenas e redução da resistência a drogas anticarcinogênicas.

Os mecanismos epigenéticos do resveratrol estão na modulação da expressão de genes como BRCA1 e BRCA2, que são supressores do câncer de mama. O resveratrol inibe as mutações provocadas nos genes BRCA1 e BRCA2, fazendo com que suas proteínas permaneçam funcionais no organismo. As modificações dos genes estão relacionadas principalmente à hipermetilção do DNA e de proteínas histonas, nessa última, ainda podem ser ocasionado acetilação das proteínas histonas.

Todavia, os processos tradicionais podem ser modificados por decorrência às modificações transcricionais, ou seja, em modulação em nível de micro-rnas como miR-663 (supressor do crescimento tumoral), miR-16 (apoptose celular), miR-141 (inibi migração e invasão do câncer), miR-145 (supressor de tumor), miR-200c (supressão a proliferação e progressão de células cancerígenas).

Portanto, o uso do resveratrol tem demonstrado benefícios no câncer de mama, porém existe uma carência de melhor compreensão de sua total influência, para isso, os estudos devem-se concentrar em nível de experimentos *in vivo*, já que a maior parte dos estudos tem sido direcionada em modelos *in vitro*. Com esse conhecimento poderá estipular doses adequadas para uso nutricional terapêutico para tratamento como prevenção do câncer de mama.



REFERÊNCIAS

ALAMOLHODAEI, N. S.; TSATSAKIS, A. M.; RAMEZANI, M.; HAYES, A. W.; KARIMI, G. Resveratrol As Mdr Reversion Molecule In Breast Câncer: in overview. **Food chem toxicol**, v. 103, p. 223-232, 2017.

ALBERTONI, G.; SCHOR, N. Resveratrol plays important role in protective mechanisms in renal disease. **J Bras Nefrol**; 37(1): 106-114. DOI: 10.5935/0101-2800.20150015, 2015.

ALKHALAF, M. Resveratrol-Induced Apoptosis Is Associated with Activation of p53 and Inhibition of Protein Translation in T47D Human Breast Cancer Cells. **Pharmacology**, 2007.

ALKHALAF, M. Resveratrol-induced growth inhibition in MDA-MB-231 breast cancer cells is associated with mitogen-activated protein kinase signaling and protein translation. **European Journal of Cancer Prevention**, 2007.

ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet**, v. 391, n. 10125, p 1023-1075, 2018.

ARAVINDAN, S.; NATARAJAN, M.; HERMAN, T. S.; AWASTHI, V.; ARAVINDAN, N. Molecular basis of hypoxic breast cancer cell radio sensitization: phytochemicals converge on radiation induced Rel signalling. **Radiat Oncol**, vol. 8 p.4, 2013.

ATHAR, M.; BACK, J.; TANG, X.; KIM, K.; KOPELOVICH, L.; BICKERS, D.; KIM, A. Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 2007.

AZIOS, N. G.; DHARMAWARDHANE, S. F. Resveratrol and Estradiol Exert Disparate Effects on Cell Migration, Cell Surface Actin Structures, and Focal Adhesion Assembly in MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells. **Neoplasia**, 2005.

AZIOS, N. G.; KRISHNAMOORTHY, L.; HARRIS, M.; CUBANO, L. A.; CAMMER, M.; DHARMAWARDHANE, S. F. Estrogen and Resveratrol Regulate Rac and Cdc42 Signaling to the Actin Cytoskeleton of Metastatic Breast Cancer Cells. **Neoplasia**, 2007.

BADER, Y.; GETOFF, N. Effects of resveratrol and mixtures of resveratrol and mitomycin C on cancer cells under irradiation. **Anticancer Res**, vol. 26 n. 440 p. 3–8, 2006.

BAE, S.; LEE, E.-M.; CHA, H. J.; KIM, K.; YOON, Y.; LEE, H.; AN, S. Resveratrol alters microRNA expression profiles in A549 human non-small cell lung cancer cells. **Molecules and Cells**, 2011.



BANERJEE; SANJEEV; CARLOS; BUESO-RAMOS; BHARAT, B.; AGGARWAL. "Suppression of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: role of nuclear factor- κ B, cyclooxygenase 2, and matrix metalloprotease 9." **Cancer research**, vol. 62 n. 17 4945-4954, 2002.

BEEDANAGARI, S. R.; BEBENEK, I.; BUI, P.; HANKINSON, O. Resveratrol Inhibits Dioxin-Induced Expression of Human CYP1A1 and CYP1B1 by Inhibiting Recruitment of the Aryl Hydrocarbon Receptor Complex and RNA Polymerase II to the Regulatory Regions of the Corresponding Genes. **Toxicological Sciences**, 2009.

BENITEZ, D. A.; POZO-GUISADO, E.; ALVAREZ-BARRIENTOS, A.; FERNANDEZ-SALGUERO, P. M.; CASTELLON, E. A. Mechanisms Involved in Resveratrol-Induced Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Prostate Cancer-Derived Cell Lines. **Journal of Andrology**, 2006.

BERTELLI, A. A.; DAS, D. K. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. **J Cardiovasc Pharmacol**, 54:468-76. DOI: [http:// dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181bfaff3](http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181bfaff3).2009.

BHAT, K. P.; LANTVIT, D.; CHRISTOV, K.; MEHTA, R. G.; MOON, R. C.; PEZZUTO, J. M. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. **Cancer Res**; 61: 7456-63. 2001.

BOVE, K.; LINCOLN, D. W.; TSAN, M. F. Effect of resveratrol on growth of 4T1 breast cancer cells in vitro and in vivo. **Biochem Biophys Res Commun**, vol. 291 n. 100 p.1-5, 2002.

CASTILLO-PICHARDO; LINETTE; LUIS, A.; CUBANO; SURANGANIE DHARMAWARDHANE. "Dietary grape polyphenol resveratrol increases mammary tumor growth and metastasis in immunocompromised mice." **BMC complementary and alternative medicine**, vol. 13 p.1- 6, 2013.

CATALGOL, B.; BATIREL, S.; TAGA, Y.; OZER, N. K. Resveratrol: French paradox revisited. **Front Pharmacol**. 2012; 3:141. DOI: [http:// dx.doi.org/10.3389/fphar.2012.00141](http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2012.00141) células MCF-7, 2012.

CHAN, M. M. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of the skin, **Biochem. Pharmacol**, vol. 63, p. 90-104, 2008.

CHATTERJEE, A.; RONGHE, A.; SINGH, B.; BHAT, N. K.; CHEN, J.; BHAT, H. K. Natural antioxidants exhibit chemopreventive characteristics through the regulation of CNC b-Zip transcription factors in estrogen-induced breast carcinogenesis. **J. Biochem Mol Toxicol**, vol. 28 n. 5 p. 29-38, 2014.

CHATTERJEE, M.; DAS, S.; JANARTHAN, M.; RAMACHANDRAN, H. K.; CHATTERJEE, M. Role of 5-lipoxygenase in resveratrol mediated suppression of 7,12-dimethylbenz(α)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats. **European Journal of Pharmacology**, 668(1-2), 99-106. 2011.



CHEN, F. P.; CHIEN, M. H. Phytoestrogens induce apoptosis through a mitochondria/caspase pathway in human breast cancer cells. **Climacteric**, vol. 17 n. 3 p. 85–92, 2014.

CHOI, K. C. Induced growth of BG-1 ovarian cancer cells by 17 β -estradiol or various endocrine disrupting chemicals was reversed by resveratrol via downregulation of cell cycle progression. **Molecular Medicine Reports**, 2012.

COSTA, E. B. O.; PACHECO, C. Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações. **Semana: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 34, n. 2, p. 125-136, jul./dez. 2013.

DE AMICIS, F.; GIORDANO, F.; VIVACQUA, A.; PELLEGRINO, M.; PANNO, M. L.; TRAMONTANO, D. *et al.* Resveratrol, through NF- κ B/p53/Sin3/HDAC1 complex phosphorylation, inhibits estrogen receptor alpha gene expression via p38MAPK/CK2 signaling in human breast cancer cells. **FASEB J.**, vol. 10 n.3 p.695– 707, 2011.

DELMAS, D. *et al.* Resveratrol as a Chemopreventive Agent: A Promising Molecule for Fighting Câncer. **Current Drug Targets**, vol. 7, nº 3, pp. 1-20, 2009.

DÍAZ-CHÁVEZ, J.; FONSECA-SÁNCHEZ, M. A.; ARECHAGA-OCAMPO, E.; FLORES-PÉREZ, A.; PALACIOS-RODRÍGUEZ, Y.; DOMÍNGUEZ-GÓMEZ, G.; LÓPEZ-CAMARILLO, C. Proteomic Profiling Reveals That Resveratrol Inhibits HSP27 Expression and Sensitizes Breast Cancer Cells to Doxorubicin Therapy. **PLoS ONE**. vol 8: p.64-378, 2013.

DOLFINI, E.; RONCORONI, L.; DOGLIOTTI, E.; SALA, G.; ERBA, E.; SACCHI, N. *et al.* Resveratrol impairs the formation of MDA-MB-231 multicellular tumor spheroids concomitant with ceramide accumulation. **Cancer Lett**, vol. 249 p. 143–7, 2007.

DONG, N.; SHI, L.; WANG, D. C.; CHEN, C.; WANG, X. Papel de epigenética em heterogeneidade cancro do pulmão e implicações clínicas. **Semin. Dev celular**. Biol. 64 (4), 18 e 25, 2016.

EBERT, B.; SEIDEL, A.; LAMPEN, A. Phytochemicals induce breast cancer resistance protein in Caco-2 cells and enhance the transport of benzo[a]pyrene-3-sulfate. **Toxicol Sci**, vol. 96 p. 227–36, 2007.

FAN, H.; ZHAO, Z.J.; CHENG, J.; SU, X.W.; WU, Q. X.; SHAN, Y. F. Overexpression of DNA methyltransferase 1 and its biological significance in primary hepatocellular carcinoma. **World Journal of Gastroenterology: WJG, Beijing**, v. 15, n. 16, p. 2020-2026, 2009.

FARRAND, L *et al.* Piceatannol Enhances Cisplatin Sensitivity in Ovarian Cancer via Modulation of p53, X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein (XIAP), and Mitochondrial Fission. **J. biol. chem.**, v. 288, p. 23740-23750, 2013.

FARRIS, P. "Innovative Cosmeceuticals: Sirtuin Activators and Anti-Glycation Compounds," *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, vol. 30, nº 3, p.163-166, 2011.



FERRAZ DA COSTA, D. C.; CASANOVA, F. A.; QUARTI, J.; MALHEIROS, M. S.; SANCHES, D.; DOS SANTOS, P. S.; SILVA, J. L. Transient Transfection of a Wild-Type p53 Gene Triggers Resveratrol-Induced Apoptosis in Cancer Cells. **PloS One**, vol. 7 p. 48-746. 2012.

FILOMENI, G.; GRAZIANI, I.; ROTILIO, G.; CIRIOLO, M. R. Trans-Resveratrol induces apoptosis in human breast cancer cells MCF-7 by the activation of MAP kinases pathways. **Genes & Nutrition**, 2007.

FU, Y.; CHANG, H.; PENG, X.; BAI, Q.; YI, L.; ZHOU, Y. *et al.* Resveratrol inhibits breast cancer stem-like cells and induces autophagy via suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway. **PloS One**, vol. 9 n.10 p.25-35, 2014.

FU, Y.; CHANG, H.; PENG, X.; BAI, Q.; YI, L.; ZHOU, Y.; MI, M. Resveratrol Inhibits Breast Cancer Stem-Like Cells and Induces Autophagy via Suppressing Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. **PloS ONE**, vol. 9, n^o 7, p.102-535, 2014.

FULDA, S.; DEBATIN, K. M. Sensitization for Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol. **Cancer Res**, vol. 64 n.3 p.37-46, 2004.

GARCIA, P.; SCHMIEDLIN-REN, P.; MATHIAS, J. S.; TANG, H.; CHRISTMAN, G. M.; ZIMMERMANN, E. M. Resveratrol causes cell cycle arrest, decreased collagen synthesis, and apoptosis in rat intestinal smooth muscle cells. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, 2012.

GARVIN, S.; ÖLLINGER, K.; DABROSIN, C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo. **Cancer Letters**, 2006.

GIORGIO, C.; DELL'AVERSANA, C.; ALTUCCI, L. Epigenetics of cancer prevention. **Translational epigenetics series**, V.8, 2016.

GOMEZ, L. S.; ZANCAN, P.; MARCONDES, M. C.; RAMOS-SANTOS, L.; MEYER-FERNANDES, J. R.; SOLA-PENNA, M. *et al.* Resveratrol decreases breast cancer cell viability and glucose metabolism by inhibiting 6-phosphofructo-1-kinase. **Biochimie**, vol. 95 n.13 p. 36-43, 2013.

HAGIWARA, KEITARO, *et al.* "Stilbene derivatives promote Ago2-dependent tumour-suppressive microRNA activity." **Scientific reports**, vol.2 p.3-14, 2012.

HEYN, H.; ESTELLER, M. ADN pró metilação fi ling em a clínica: aplicações e desafios. **Nat. Rev. Genet.** Vol.13 n.10, p. 679 – 692, 2012.

HINRICHS, B.; ZAHID, M.; SAEED, M.; ALI, M. F.; CAVALIERI, E. L.; ROGAN, E. G. Formation of diethylstilbestrol-DNA adducts in human breast epithelial cells and inhibition by resveratrol. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, 2011.



HOWELL, P. M. J. R.; LIU, S.; REN, S.; BEHLEN, C.; FODSTAD, O.; RIKER, A. I. Epigenetics in human melanoma. **Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center**, Tampa, v. 16, n. 6, p. 200- 218, 2009.

HOWLADER, N. et al. (Ed.). SEER Cancer Statistics Review, **1975-2014. Bethesda: National Câncer Institute**, 2017.

HSIEH, T. C.; WONG, C.; JOHN BENNETT, D.; WU, J. M. Regulation of p53 and cell proliferation by resveratrol and its derivatives in breast cancer cells: an in silico and biochemical approach targeting integrin $\alpha\beta3$. **Int. J. Cancer**, vol. 129 n.27 p.32-43, 2011.

HSIEH, T. C.; WU, J. M. Resveratrol: Biological and pharmaceutical properties as anticancer molecule. **Biofactors**.Sep-Oct; vol. 36, n. 5, p. 360-9, 2010.

HUANG, F.; WU, X. N.; CHEN, J.; WANG, W. X.; LU, Z. F. Resveratrol reverses multidrug resistance in human breast cancer doxorubicin-resistant cells. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 2014.

INCA. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Câncer de mama. Instituto nacional de câncer Jose Alencar gomes da silva. **Rio de Janeiro: coordenação de prevenção e vigilância**, 2018.

INCA. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2017.

INCA. Instituto Nacional De Câncer Jose Alencar Gomes Da Silva. **Ministério da saúde**. A mulher e o câncer de mama no brasil. 3. ed. rev. atual. rio de janeiro, 2018.

J.T. ATTWOOD; R. L.; YUNG, E. B. C.; RICHARDSON. DNA methylation and the regulation of gene transcription. **Review Article CMLS**, Cell. Mol. Life Sci. Vol. 59, p. 241-257, 2002.

JIANG, Z. et al. Resveratrol and cancer treatment: updates. **ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES**. V. 1403, p. 59-69. 2017.

JIENING, DUN; XUEYAN, CHEN; HAIXIA GAO; YAN ZHANG; HUAJUN, ZHANG; YONGJIAN, ZHANG. Resveratrol synergistically augments anti-tumor effect of 5-FU in vitro and in vivo by increasing S-phase arrest and tumor apoptosis. **Exp Biol Med (Maywood)**. Dec; vol. 240 n.12 p. 1672-1681, 2015.

JOYDEB KUMAR KUNDU A.; YOUNG-JOON SURH. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: Mechanistic perspectives. **Cancer Letters**. vol. 269, n. 2, p. 243-261, 2008.

JUAN, M.; VINARDELL, M.; PLANAS, J. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. **The journal of nutrition**, vol.132, nº 2, p. 257-260, 2011.



KAACKS, R. et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **J. Natl Cancer Inst.** 97, 755–765. 2005.

KALA, R.; SHAH, H. N.; MARTIN, S. L.; TOLLEFSBOL, T. O. Epigenetic-based combinatorial resveratrol and pterostilbene alters DNA damage response. **By BMC Canc.** Vol. 15 p. 672, 2015.

KALA, R.; TOLLEFSBOL, T. O. A Novel Combinatorial Epigenetic Therapy Using Resveratrol and Pterostilbene for Restoring Estrogen Receptor- α (ER α) Expression in ER α -Negative Breast Cancer Cells. **Plos One**, 2016.

KANG, H. J.; HONG, Y. B.; KIM, H. J.; WANG, A.; BAE, I. Bioactive food components prevent carcinogenic stress via Nrf2 activation in BRCA1 deficient breast epithelial cells. **Toxicol Lett**, vol. 209 n.1 p. 54–60, 2012.

KEY et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. **J. Natl. Cancer Inst.** Apr, vol. 17;94 n.8 p. 606–16, 2002.

KHAN, M. A.; CHEN, H.; WAN, X.; TANIA, M.; XU, A.; CHEN, F.; ZHANG, D. Regulatory effects of resveratrol on antioxidant enzymes: A mechanism of growth inhibition and apoptosis induction in cancer cells. **Molecules and Cells**, 2013.

KIM, H.; HALL, P.; SMITH, M.; KIRK, M.; PRASAIN, J. K.; BARNES, S. *et al.* Chemoprevention by grape seed extract and genistein in carcinogen-induced mammary cancer in rats is diet dependent. **J. Nutr.**, vol. 134 n.34 p.45–52, 2004.

KIM, J. A.; KIM, D. H.; HOSSAIN, M. A.; KIM, M. Y.; SUNG, B.; YOON, J. H.; KIM, N. D. HS-1793, a resveratrol analogue, induces cell cycle arrest and apoptotic cell death in human breast cancer cells. **International Journal of Oncology**, 2013.

KIM, S. M.; KIM, S. Z. Biological Activities of Resveratrol against Câncer. **J Phys Chem Biophys**, vol. 7 p. 267, 2018.

KIM, T. H.; SHIN, Y. J.; WON, A. J.; LEE, B. M.; CHOI, W. S.; JUNG, J. H. *et al.* Resveratrol enhances chemosensitivity of doxorubicin in multidrug resistant human breast cancer cells via increased cellular influx of doxorubicin. **Biochim Biophys Acta**, vol. 1840 n.6 p.15–25, 2014.

KOTHA, A. Resveratrol inhibits Src and Stat3 signaling and induces the apoptosis of malignant cells containing activated Stat3 protein. **Molecular Cancer Therapeutics**, 2006.

KUNDU, J. K.; SURH, Y. J. Of resveratrol: Mechanistic perspectives. **Câncer Letters** vol.269 p.243–261, 2008.



LAGOUGE, M.; ARGMANN, C.; GERHART-HINES, Z.; MEZIANE, H.; LERIN, C.; DAUSSIN, F.; AUWERX, J. Resveratrol Improves Mitochondrial Function and Protects against Metabolic Disease by Activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell. Pub Med*, 2006.

LANZILLI, G.; FUGGETTA, M. P.; TRICARICO, M.; COTTARELLI, A.; SERAFINO, A.; FALCHETTI, R. et al. Resveratrol downregulates the growth and telomerase activity of breast cancer cells in vitro. *Int J Oncol*, vol. 28 n. 8 p.641, 2006.

LAUX, M. T.; AREGULLIN, M.; BERRY, J. P.; FLANDERS, J. A.; RODRIGUEZ, E. Identification of a p53-Dependent Pathway in the Induction of Apoptosis of Human Breast Cancer Cells by the Natural Product, Resveratrol. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2004. Vol.10 n. 2 p.35-9. – Acesso em 12/12/2019.

LEE, H. S.; HA, A. W.; KIM, W. K. Effect of resveratrol on the metastasis of 4T1 mouse breast cancer cells in vitro and in vivo. *Nutrition Research and Practice*, vol. 6, n. 4, p. 294, 2012.

LEE, M. F.; PAN, M. H.; CHIOU, Y. S.; CHENG, A. C.; HUANG, H. RESVERATROL MODULATES MED28 (Magicin/EG-1) expression and inhibits epidermal growth factor (EGF)-induced migration in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *J. Agric Food Chem*, vol. 59 n. 118 p. 53-61, 2011.

LEE, T. H. et al. Inhibitory Effects of Resveratrol on Melanin Synthesis in Ultraviolet B-Induced Pigmentation in Guinea Pig Skin, *Biomol. Ther. (Seoul)*, vol. 22, n. 1, p. 35-40, 2014.

LEON-GALICIA, I.; DIAZ-CHAVEZ, J.; GARCIA-VILLA, E.; URIBE-FIGUEROA, L.; HIDALGO-MIRANDA, A.; HERRERA, L. A.; GARIGLIO, P. Resveratrol induces downregulation of DNA repair genes in MCF-7 human breast cancer cells. *European Journal of Cancer Prevention*, 2013.

LI, KAI; SHIRLEY, K.; SAMUEL, ANAIT, S. LEVENSON Resveratrol enhances p53 acetylation and apoptosis in prostate cancer by inhibiting MTA1/NuRD complex. *Int. J. Cancer*, vol. 126, p. 1538-1548, 2010.

LI, Y.; LIU, J.; LIU, X.; XING, K.; WANG, Y.; LI, F. *et al.* Resveratrol-induced cell inhibition of growth and apoptosis in MCF7 human breast cancer cells are associated with modulation of phosphorylated Akt and caspase-9. *Appl Biochem Biotechnol* vol.135 n.1 p. 81-92, 2006.

LIM, K. G.; GRAY, A. I.; PYNE, S.; PYNE, N. J. Resveratrol dimers are novel sphingosine kinase 1 inhibitors and affect sphingosine kinase 1 expression and cancer cell growth and survival. *British Journal of Pharmacology*, 2012.

LIN, C.-Y., HSIAO, W.-C., WRIGHT, D. E., HSU, C.-L., LO, Y.-C., WANG HSU, G.-S., & KAO, C.-F. Resveratrol activates the histone H2B ubiquitin ligase, RNF20, in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Journal of Functional Foods*, 2013.



LIN, H. Y.; LANSING, L.; MERILLON, J. M.; DAVIS, F. B.; TANG, H. Y.; SHIH, A.; DAVIS, P. J. Integrin $\alpha V\beta 3$ contains a receptor site for resveratrol. *The FASEB Journal*, 2006.

LIN, H. Y.; SUN, M.; TANG, H. Y.; SIMONE, T. M.; WU, Y. H.; GRANDIS, J. R.; DAVIS, F. B. Resveratrol causes COX-2- and p53-dependent apoptosis in head and neck squamous cell cancer cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, 2008.

LU, F.; ZAHID, M.; WANG, C.; SAEED, M.; CAVALIERI, E. L.; ROGAN, E. G. Resveratrol Prevents Estrogen-DNA Adduct Formation and Neoplastic Transformation in MCF-10F Cells. **Cancer Prevention Research**, 2008.

LUBBERS, J.; LEWIS, S.; HARPER, E.; HLEDIN, M. P.; MARQUEZ, G. A.; JOHNSON, A. E. *et al.* Resveratrol enhances anti-proliferative effect of VACM-1/cul5 in T47D cancer cells. **Cell Biol Toxicol**, vol. 27 p.95–105, 2011.

MACPHERSON, L.; MATTHEWS, J. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor-dependent transcription by resveratrol or kaempferol is independent of estrogen receptor α expression in human breast cancer cells. **Cancer Lett**, vol. 299 n.1 p. 19–29, 2010.

MAKKI, j. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. **Clinical medicine insights phatology**, v. 8, p. 23-31, 2015.

MEDINA-AGUILAR, R.; PEREZ-PLASENCIA, C.; MARCHAT, L. A.; GARIGLIO, P.; GARCIA MENA, J.; RODRIGUEZ CUEVAS, S.; *et al.* A metilação paisagem de células de cancro da mama humano em resposta à dieta composto resveratrol. **PLoS**, vol. 11 n. 6, p. 0157-866, 2016.

MEHDAWI, H.; ALKHALAF, M.; KHAN, I. Role of Na^+/H^+ exchanger in resveratrol-induced growth inhibition of human breast cancer cells. **Medical Oncology**, 2012.

MIRZA, S.; SHARMA, G.; PARSHAD, R.; GUPTA, S. D.; PANDYA, P.; RALHAN, R. A expressão do ADN metiltransferases em doentes com cancro da mama e para analisar o efeito de compostos naturais em AND metiltransferases e proteínas associadas. **J. Breast Câncer** vol. 16 n.1, p. 23- 31, 2013.

MIRZA, SAMEER, *et al.* "Expression of DNA methyltransferases in breast cancer patients and to analyze the effect of natural compounds on DNA methyltransferases and associated proteins." **Journal of breast cancer**, vol.16 n.1p. 23-31, 2013.

MOHAPATRA, P.; SATAPATHY, S. R.; SIDDHARTH, S.; DAS, D.; NAYAK, A.; KUNDU, C. N. Resveratrol and curcumin synergistically induces apoptosis in cigarette smoke condensate transformed breast epithelial cells through a p21Waf1/Cip1 mediated inhibition of Hh-Gli signaling. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, 2015.

MOHAPATRA, P.; SATPATHY, S. R.; DAS, D.; SIDDHATH, S.; CHOUDHURI, T.; KUNDU, C. N. Resveratrol mediated cell death in cigarette smoke transformed breast epithelial cells is through induction of p21Waf/Cip1 and inhibition of long patch base excision repair pathway. **Toxicol Appl Pharmacol**, vol. 275 n.2 p. 21–31, 2014.



NGUYEN, A. V. *et al.* Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer, **Cancer Manag. Res.**, vol. 1, p. 25-37, 2009.

NGUYEN, T. H.; MUSTAFA, F.; PERVAIZ, S.; NG, F.; LIM, L. ERK1/2 activation is required for resveratrol-induced apoptosis in MDA-MB-231 cells. **International Journal of Oncology**, 2008.

OSMAN, ABDEL-MONEIM, M. *et al.* "Modulation of doxorubicin cytotoxicity by resveratrol in a human breast cancer cell line." **Cancer cell international**, 2012.

PANDEY, P. R.; OKUDA, H.; WATABE, M.; PAI, S. K.; LIU, W.; KOBAYASHI, A.; WATABE, K. Resveratrol suppresses growth of cancer stem-like cells by inhibiting fatty acid synthase. **Breast Cancer Research and Treatment**, 2010.

PANDEY, P. R.; OKUDA, H.; WATABE, M.; PAI, S. K.; LIU, W.; KOBAYASHI, A. *et al.* Resveratrol suppresses growth of cancer stem-like cells by inhibiting fatty acid synthase. **Breast Cancer Res Treat**, vol. 130 n. 3 p. 87– 98, 2011.

PANDEY, P. R.; XING, F.; SHARMA, S.; WATABE, M.; PAI, S. K.; IIZUMI-GAIRANI, M. *et al.* Elevated lipogenesis in epithelial stem-like cell confers survival advantage in ductal carcinoma in situ of breast cancer. **Oncogene**, vol. 32 n. 51 p. 11–22, 2013.

PAPOUTSIS, A. J.; BORG, J. L.; SELMIN, O. I.; ROMAGNOLO, D. F. BRCA-1 hipermetilação do promotor e silenciamento induzido pela TCDD receptor-ligando hidrocarboneto aromático são impedidos pelo resveratrol. **J. Nutr**, 2010.

PAPOUTSIS, A. J.; BORG, J. L.; SELMIN, O. I.; ROMAGNOLO, D. F. BRCA-1 promoter hypermethylation and silencing induced by the aromatic hydrocarbon receptor-ligand TCDD are prevented by resveratrol in MCF-7 cells. **J. Nutr. Biochem**, vol. 23 n. 13 p. 24–32, 2012.

PAPOUTSIS, A. J.; BORG, J. L.; SELMIN, O. I.; ROMAGNOLO, D. F. BRCA-1 promoter hypermethylation and silencing induced by the aromatic hydrocarbon receptor-ligand TCDD are prevented by resveratrol in MCF-7 cells. **J. Nutr. Biochem**, vol. 23 n. 13 p. 24–32, 2012.

PAPOUTSIS, A. J.; LAMORE, S. D.; WONDRAK, G. T.; SELMIN, O. I.; ROMAGNOLO, D. F. Resveratrol Prevents Epigenetic Silencing of BRCA-1 by the Aromatic Hydrocarbon Receptor in Human Breast Cancer Cells. **The Journal of Nutrition**, 2010.

PAPOUTSIS, A. J.; SELMIN, O. I.; BORG, J. L.; ROMAGNOLO, D. F. Gestational exposure to the AhR agonist 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces BRCA-1 promoter hypermethylation and reduces BRCA-1 expression in mammary tissue of rat offspring: Preventive effects of resveratrol. **Mol Carcinog**, vol. 54 n. 26 p.1–9, 2013.

PERDEW, G. H.; HOLLINGSHEAD, B. D.; DINATALE, B. C.; MORALES, J. L.; LABRECQUE, M. P.; TAKHAR, M. K.; BEISCHLAG, T. V. Estrogen Receptor Expression Is Required for



Low-Dose Resveratrol-Mediated Repression of Aryl Hydrocarbon Receptor Activity. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 2010.

PIESZKA, M.; SZCZUREK, P.; ROPKA-MOLIK, K.; OCZKOWICZ, M.; PIESZKA, M. Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego. **Postepy Hig Med Dosw.** Vol. 70. p. 1117-1123, 2016.

PIOTROWSKA, H.; MYSZKOWSKI, K.; ZIÓŁKOWSKA, A.; KULCENTY, K.; WIERZCHOWSKI, M.; KACZMAREK, M.; JODYNIS-LIEBERT, J. Resveratrol analogue 3,4,4',5-tetramethoxystilbene inhibits growth, arrests cell cycle and induces apoptosis in ovarian SKOV-3 and A-2780 cancer cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 2012.

POLONIO, N. C. V.; Rocha, C. L. M. S. C.; Clemente, E. Trans-resveratrol concentrations and antimutagenic potential of juice from the grape cultivars Vênus, BRS Violeta and Isabel. **Genetics and Molecular Research**. Vol. 13. N. 1. p. 1152-1159, 2014.

POZO-GUISADO, E.; LORENZO-BENAYAS, M. J.; FERNÁNDEZ-SALGUERO, P. M. Resveratrol inhibited cell proliferation of MCF-7 cells by interfering with ER α associated PI3K/AKT pathway. **Int J. Cancer**, vol. 109 p. 167-73, 2004.

PROVINCIALI, M.; RE, F.; DONNINI, A.; ORLANDO, F.; BARTOZZI, B.; DI STASIO, G.; SMORLESI, A. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. **International Journal of Cancer**, 2005.

QIN, W.; ZHANG, K.; CLARKE, K.; WEILAND, T.; SAUTER, E. R. Efeitos metilação and miRNA de tumores on mammary resveratrol versus tecido normal. **Nutr. Câncer** vol. 66 n. 2, p. 270 - 277, 2014.

RODRIGUE, CHRISTELLE, M.; *et al.* "The cancer chemopreventive agent resveratrol induces tensin, a cell-matrix adhesion protein with signaling and antitumor activities." **Oncogene**, vol.24 n. 20 p. 32-74, 2005.

RONGHE, A. *et al.* Tamoxifen synergizes with 4-(E)-{(4-hydroxyphenylimino)-methylbenzene, 1,2-diol} and 4-(E)-{(p-tolylimino)-methylbenzene-1,2-diol}, novel azaresveratrol analogs, in inhibiting the proliferation of breast cancer cells. **Science**, 2016.

SACHDEVA, M.; LIU, Q.; CAO, J.; LU, Z.; MO, Y. Negative regulation of miR-145 by C/EBP- β through the Akt pathway in cancer cells. **Nucleic Acids Res.**, vol. 40 p. 6683- 6692, 2012.

SACHDEVA, M.; LIU, Q.; CAO, J.; LU, Z.; MO, Y.-Y. Negative regulation of miR-145 by C/EBP- β through the Akt pathway in cancer cells. **Nucleic Acids Research**, 2012.

SAKAMOTO, T.; HORIGUCHI, H.; OGUMA, E.; KAYAMA, F. Effects of diverse dietary phytoestrogens on cell growth, cell cycle and apoptosis in estrogen-receptor-positive breast cancer cells. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, 2010.



SAREEN, D.; DARJATMOKO, S. R.; ALBERT, D. M.; POLANS, A. S. Mitochondria, Calcium, and Calpain are Key Mediators of Resveratrol-Induced Apoptosis in Breast Cancer. **Molecular Pharmacology**, vol. 72 n. 6, p.1466–1475, 2007.

SATO, M.; PEI, R. J.; YURI, T.; DANBARA, N.; NAKANE, Y.; TSUBURA, A. Prepubertal resveratrol exposure accelerates N-methyl-N-nitrosourea induced mammary carcinoma in female Sprague-awley rats. **Cancer Lett**; vol. 202 n.1 p.37–45, 2003.

SCARLATTI, F.; MAFFEI, R.; BEAU, I.; CODOGNO, P.; GHIDONI, R. Role of non-canonical Beclin 1-independent autophagy in cell death induced by resveratrol in human breast cancer cells. **Cell Death Differ**, vol.15 n.13 p.18–29, 2008.

SCARLATTI, F.; SALA, G.; SOMENZI, G.; SIGNORELLI, P.; SACCHI, N.; GHIDONI, R. Resveratrol induces growth inhibition and apoptosis in metastatic breast cancer cells via de novo ceramide signaling. **FASEB J**; vol.17 n. 23 p. 39–41, 2003.

SÉFORA-SOUSA, M.; ANGELIS-PEREIRA, D. E. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. **Rev. bras. Plantas Med.** Vol. 15. N. 4. p. 617-626, 2013.

SHI, X. P.; MIAO, S.; WU, Y.; ZHANG, W.; ZHANG, X. F.; MA, H. Z.; LI, Y. Resveratrol Sensitizes Tamoxifen in Antiestrogen-Resistant Breast Cancer Cells with Epithelial-Mesenchymal Transition Features. **International Journal of Molecular Sciences**, 2013.

SHI, Y.; YANG, S.; TROUP, S.; LU, X.; CALLAGHAN, S.; PARK, D. S. *et al.* Resveratrol induces apoptosis in breast cancer cells by E2F1-mediated up-regulation of ASPP1. **Oncol Rep.**, vol. 25: n.171 p. 3–9, 2011.

SIEGEL, REBECCA L.; MILLER, KIMBERLY, D.; JEMAL, AHMEDIN. Estatísticas do câncer, 2019. **CA: um periódico sobre câncer para clínicos**, vol. 69, n. 1, p. 7-34, 2019.

SINGH, B.; SHOULSON, R.; CHATTERJEE, A.; RONGHE, A.; BHAT, N. K.; DIM, D. C.; BHAT, H. K. Resveratrol inhibits estrogen-induced breast carcinogenesis through induction of NRF2-mediated protective pathways. **Carcinogenesis**, 2014.

SINGH, N. P.; HEGDE, V. L.; HOFSETH, L. J.; NAGARKATTI, M.; NAGARKATTI, P. Resveratrol (trans-3,5,4'-Trihydroxystilbene) Ameliorates Experimental Allergic Encephalomyelitis, Primarily via Induction of Apoptosis in T Cells Involving Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor and Estrogen Receptor. **Molecular Pharmacology**, 2007.

SINGH, S. K.; MORETTA, D.; ALMAGUEL, F.; DE LEÓN, M.; DE LEÓN D. D. Precursor IGF-II (proIGF-II) and mature IGF-II (mIGF-II) induce Bcl-2 And Bcl-X L expression through different signaling pathways in breast cancer cells. **Growth Factors**, vol. 26 p. 92–103, 2008.

SOUSA, M. S.; PEREIRA, M. C. A. Mecanismos Moleculares de Ação Anti-inflamatória e Antioxidante de Polifenóis de Uvas e Vinho Tinto na Aterosclerose. **Rev. Bras. PI. Med., Campinas**, v. 15, n. 4, p. 617-626, 2013.

SPROUSE, A. A.; HERBERT, B. S. Resveratrol augments paclitaxel treatment in MDA-MB-231 and paclitaxel-resistant MDA-MB-231 breast cancer cells. **Anticancer Res**, vol. 34 n.53 p.63-74, 2014.

STEFANSKA, B.; SALAME, P.; BEDNAREK, A.; FABIANOWSKA-MAJEWSKA, K. Natural compound effects on DNA methylation. **British Journal of Nutrition**, vol.107 p. 781-790, 2012.

STEFANSKA, B.; SALAMÉ, P.; BEDNAREK, A.; FABIANOWSKA-MAJEWSKA, K. Comparative effects of retinoic acid, vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumour suppressor gene in breast cancer cells. **British Journal of Nutrition**, 2011.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). World Cancer Report: 2014. **Lyon: IARC**, 2014.

TANG, F. Y.; CHIANG, E. P.; SUN, Y. C. Resveratrol inhibits heregulin-beta1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and cell invasion in human breast cancer cells. **J. Nutr Biochem**, vol. 19 n. 2 p. 87-94, 2008.

TANG, F. Y.; SU, Y. C.; CHEN, N. C.; HSIEH, H. S.; CHEN, K. S. Resveratrol inhibits migration and invasion of human breast-cancer cells. **Mol Nutr Food Res**, vol. 52 n.6 p.83-91, 2008.

TANG, H. Y.; SHIH, A.; CAO, H. J.; DAVIS, F. B.; DAVIS, P. J.; LIN, H. Y. Resveratrol-induced cyclooxygenase-2 facilitates p53-dependent apoptosis in human breast cancer cells. **Mol Cancer Ther**, vol. 5 n.20 p.34-42, 2006.

TORRE, L. A.; BRAY, F.; SIEGEL, R. L. *et al.* Global cancer statistics, 2012. **C. A. Cancer J. Clin**, vol. 65 p.87, 2015.

TRESSERRA-RIMBAU, A.; MEDINA-REMÓN, A.; LAMUELA-RAVENTÓS, R.M.; BULLÓ, M.; SALAS-SALVADÓ, J.; CORELLA, D.; ARÓS, F. Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the predimed population. **British Journal of Nutrition**, Vol. 113. N. 2. p. 121-130. 2015.

VANAMALA, J. L.; REDDIVARI, TARVER, C. C. *et al.* Resveratrol fenocópias os efeitos supressores do factor de crescimento do receptor-1 siRNA semelhante à insulina em IGF-1 a proliferação de células do cancro do cólon promovido. **FASEB J.** vol. 22 p. 158, 2008.

VANG, O. *et al.* What is new for an old molecule? Systematic Review and Recommendations on the use of resveratrol. **PLoS ONE**, vol. 6, nº 6, p. 1-9, 2011.



VENTURELLI, S.; BERGER, A.; BOCKER, A.; BUSCH, C.; WEILAND, T.; NOOR, S. *et al.* O resveratrol como um inibidor da pan-HDAC altera o estado de acetilação de histonas [corrigido] proteínas em células de hepatoblastoma derivadas de humanos. **PLoS ONE**, vol. 8, p.73-97. 2013.

VERGARA, D.; VALENTE, C. M.; TINTELLI, A.; SICILIANO, C.; LORUSSO, V.; ACIERNO, R. *et al.* Resveratrol inhibits the epidermal growth factor induced epithelial mesenchymal transition in MCF-7 cells. **Cancer Lett**, vol. 310 p. 1-8, 2011.

VINOD, B. S. *et al.* Resveratrol chemosensitizes HER-2-overexpressing breast cancer cells to docetaxel chemoresistance by inhibiting docetaxel-mediated activation of HER-2-Akt axis. **Cell Death Discov.** Dec. Vol.7 n.1 p. 15-61, 2015.

VISLOVUKH, A. *et al.* "Proto-oncogenic isoform A2 of eukaryotic translation elongation factor eEF1 is a target of miR-663 and miR-744." **British journal of câncer**, vol. 108 n. 11 p. 04-20, 2013.

VYAS, S.; ASMEROM, Y.; DE LEO'N, D. D. Resveratrol regulates insulin-like growth factor-II in breast cancer cells. **Endocrinology**, vol. 146 n.42 p.24-33, 2005.

VYAS, S.; ASMEROMY; DELEÓN, D. D. Insulin-like growth factor II mediates resveratrol stimulatory effect on cathepsin D in breast cancer cells. **Growth Factors** vol. 24, p. 79-87, 2006.

WACHTEL-GALOR, S.; BENZIE, I. F. F. Plantas medicinais: uma introdução a sua história, o uso, a regulação, as tendências actuais e necessidades de investigação. Em: Benzie, IFF, WachtelGalor, S., Biomolecular e aspectos clínicos (Eds.). **CRC Press / Taylor & Francis, Boca Raton (FL)**. 2011.

WANG, D.; XU, Y.; LIU, W. Tissue distribution and excretion of resveratrol in rat after oral administration of polignum cuspidatum excretact (PCE). **Pfytomedicine**, v. 15 p. 859-866, 2008.

WANG, Y.; LEE, K. W.; CHAN, F. L.; CHEN, S.; LEUNG, L. K. The red wine polyphenol resveratrol displays bilevel inhibition on aromatase in breast cancer cells. **Toxicol Sci**, vol. 92 p.7-71, 2006.

WHITSETT, J. R. T. G.; LAMARTINIERE, C. A. Genistein and resveratrol: mammary cancer chemoprevention and mechanisms of action in the rat. **Expert Review of Anticancer Therapy**, 2006.

WU, M. L.; LI, H.; YU, L. J.; CHEN, X. Y.; KONG, Q. Y.; SONG, X.; LIU, J. Short-Term Resveratrol Exposure Causes In Vitro and In Vivo Growth Inhibition and Apoptosis of Bladder Cancer Cells. **PLoS ONE**, 2014.

XIAO, J.; LI, G. Os avanços em perspectiva em médica epigenética. No: Tollefsbol, PARA (Ed.), Medicina Epigenética. **Elsevier Inc**, Reino Unido. 2016.



XING, Y. Resveratrol induces apoptosis in breast cancer cells by E2F1-mediated up-regulation of ASPP1. **Oncology Reports**, 2011.

YAGER, J. D. Mechanism of estrogen carcinogenesis: the role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. **Steroids**. Jul, vol. 99 p. 56-60, 2015.

YANG, L.; ZHANG, Y.; ZHU, M.; ZHANG, Q.; WANG, X.; WANG, Y.; LIU, F. Resveratrol attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through up-regulation of vascular endothelial growth factor B. **Free Radical Biology and Medicine**. Vol. 101. p. 1-9. 2016.

ZAHID, M.; GAIKWAD, N. W.; ALI, M. F.; LU, F.; SAEED, M. C.; YANG, L. *et al.* Prevention of estrogen-DNA adduct formation in MCF-10F cells by resveratrol. **Free Radic Biol Med.**, vol. 45 n.1 p. 36–45, 2008.

ZANDER, S. A. L.; KERSBERGEN, A.; SOL, W.; GONGGRIJP, M.; VAN DE WETERING, K.; JONKERS, J.; ROTTENBERG, S. Lack of ABCG2 Shortens Latency of BRCA1-Deficient Mammary Tumors and This Is Not Affected by Genistein or Resveratrol. **Cancer Prevention Research**, 2012.

ZHANG, J. F.; LIU, J.; WANG, Y.; ZHANG, B. Novel therapeutic strategies for patients with triple-negative breast cancer. **Onco Targets Ther.** Oct. Vol. 21 n.9 p. 6519-6528, 2016.

ZHOU, J.; TENG, R.; XIE, S. Endocrine Resistance in Breast Cancer: current status and perspective on the roles of miRNAs review oncology letters. **US National Library of Medicine National Institutes of Health**, v.6, n.2, p.295-305. 2013.

Received: 23 March 2020

Accepted: 30 May 2020

Published: 02 July 2020