

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTICARCINOGÊNICO DO VINAGRE, POR MEIO DO TESTE DE TUMOR EPITELIAL (ETT) EM CÉLULAS SOMÁTICAS DE DROSOPHILA MELANOGASTER

Laura Santos Oliveira¹
Jeyson Césary Lopes²

RESUMO: O câncer é uma das principais causas de mortalidade global e enfrenta desafios como resistência a medicamentos. O vinagre de maçã, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, foi avaliado quanto à sua ação anticarcinogênica em *Drosophila melanogaster*. Foram feitas análises de com os testes de tumor epitelial de diferentes concentrações isoladas e combinadas com Doxorrubicina (DXR). O vinagre, em 0.25%, 0.5% e 1%, não demonstrou efeito carcinogênico. Quando associado à DXR, reduziu significativamente a frequência tumoral, sugerindo um efeito sinérgico. Os resultados indicam que o vinagre de maçã não induz carcinogênese e pode potencializar a ação quimioterápica. Assim, ele se mostra promissor como adjuvante no tratamento do câncer, reforçando a importância de explorar fitoterápicos na oncologia. Abrindo portas para que estudos futuros aprofundem os mecanismos envolvidos e sua aplicação clínica.

682

Palavras-chave: Câncer. Vinagre. Tratamento.

ABSTRACT: Cancer is one of the leading causes of global mortality, facing challenges such as drug resistance. Apple cider vinegar, known for its antioxidant and anti-inflammatory properties, was evaluated for its anticarcinogenic effects in *Drosophila melanogaster*. Epithelial tumor assays analyzed different concentrations, both alone and in combination with Doxorubicin (DXR). Vinegar at 0.25%, 0.5%, and 1% did not exhibit carcinogenic effects. When combined with DXR, it significantly reduced tumor frequency, suggesting a synergistic effect. The results indicate that apple cider vinegar does not induce carcinogenesis and may enhance chemotherapeutic efficacy. Thus, it emerges as a promising adjuvant in cancer treatment, reinforcing the importance of exploring phytotherapeutics in oncology. Future studies should further investigate the underlying mechanisms and its clinical applications.

Keywords: Cancer. Vinegar. Treatment.

¹Aluna do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

²Orientador, Doutor em Genética, professor no Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

I. INTRODUÇÃO

Câncer é um termo amplo, que abrange centenas de doenças distintas que possuem a característica de crescimento anormal e descontrolado de células (INCA, 2021). O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2020, foram diagnosticados cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer e 10 milhões de mortes relacionadas a essa doença. A incidência global do câncer está em ascensão, sendo que se espera um aumento para cerca de 29,5 milhões de novos casos até 2040 (MCGUIRE, 2016).

Desde o último século, quando o câncer se tornou uma das patologias mais ameaçadoras à vida, o tratamento tem evoluído, contudo ainda enfrenta diversas dificuldades. Entre elas, pode-se destacar a resistência medicamentosa, a toxicidade dos fármacos usados nas terapias convencionais e a heterogeneidade tumoral (RESENDE; FILHO, 2020). Frente a isso, o uso de terapias alternativas e pesquisa de substâncias fitoterápicas com potencial anticancerígeno ganham forças.

Dentre essas substâncias, destaca-se o vinagre de maçã, uma das mais antigas formas de vinagre conhecidas, com uma história que remonta a milhares de anos e, fora ao longo dos séculos, valorizado em muitas culturas por suas propriedades medicinais e uso culinário. Dentre os usos medicinais, pode-se citar seu potencial antioxidante, anti-inflamatório e antiglicêmico (RESENDE; FILHO, 2020)

683

Com base no supracitado, o uso e descoberta de terapias alternativas que previnem e tratam o câncer são de extrema importância no cenário atual. O vinagre de maçã, composto usado há séculos na medicina e com diversas propriedades que auxiliam à saúde do ser humano, apresenta-se como uma substância potencial no processo de anticarcinogênese. Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar se há ação anticarcinogênica do vinagre de maçã em células tumorais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O uso medicinal do vinagre

O vinagre é um produto amplamente utilizado em todo o mundo há milênios, tendo suas origens a tempos antigos. Acredita-se que as origens do vinagre venham do antigo Oriente Médio, onde há indícios de que os babilônios já o produziam a partir de datas cerca de 5.000 a.C. O termo "vinagre" deriva do francês "*vin aigre*", que significa "vinho azedo", e faz

referência ao seu método de produção inicial a partir da fermentação de bebidas alcoólicas, especialmente do vinho (CORBET et al., 2016).

A produção do vinagre é um processo biotecnológico que envolve a fermentação acética. O ácido acético é formado a partir da oxidação do etanol presente em bebidas fermentadas, como o vinho, cerveja ou sidra, por meio da ação de bactérias do gênero *Acetobacter*. Essas bactérias convertem o álcool em ácido acético, o principal componente do vinagre, conferindo a ele seu sabor azedo característico (HLEBOWICZ et al. 2007).

O vinagre, de modo especial o vinagre de maçã (vinagre de sidra), demonstra, por meio do uso empírico, propriedades medicinais. Conhecido como Pai da Medicina, Hipócrates, prescrevia-o como remédio para uma variedade de doenças. Algumas culturas também usavam o vinagre como desinfetante e para tratar feridas e picadas de insetos (FU et al. 2016).

Atualmente, o vinagre de maçã ainda é bastante utilizado e valorizado por suas propriedades medicinais para diversos fins, tais como auxiliar na perda de peso, equilibrar o pH do corpo, melhorar a digestão e controlar os níveis de açúcar no sangue (HLEBOWICZ et al.. 2007).

2.2 Câncer e seu impacto para a sociedade

684

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que quer dizer caranguejo, e foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates. O câncer, também chamado de tumores malignos e neoplasias, não é uma doença nova e há evidências que ela exista há mais de 3 mil anos antes de Cristo (ARAÚJO; TEIXEIRA, 2017). Atualmente, câncer é um nome geral que engloba mais de 100 doenças e que tem em comum a proliferação desordenada de células, que podem crescer além de seus limites e invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos (INCA, 2011).

Segundo a OPAS (2022), o câncer é uma das principais causas de morte nas Américas. Atualmente é a segunda principal causa de morte no mundo, sendo que a nível global 1 a cada 6 mortes são relacionadas ao câncer, a maioria desses casos (cerca de 70%) ocorrem em países de baixa e média renda (OPAS, 2022).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer são tabagismo, consumo de álcool, algumas infecções crônicas (como *H. pylori* e HPV), estilo de vida não saudável, exposição à radiação ultravioleta e ionizante e substâncias químicas cancerígenas, como aflatoxina e arsênio (OPAS, 2020). Nesse sentido, estima-se que cerca de 1/3 dos tipos de

câncer em adultos podem ser prevenidos, principalmente com mudanças de estilo de vida e pela realização de rastreios periódicos (INCA, 2017).

Com base nisso, existem vários fatores que explicam o aumento exponencial da incidência de câncer nas últimas décadas. Dentre eles pode-se citar o aumento expressivo da população aos fatores de risco bem como a maior disponibilização de recursos para o diagnóstico e rastreio da doença (INCA, 2011).

Segundo as informações expostas, infere-se que o câncer possui amplo impacto na sociedade, afetando a saúde pública, a economia, a qualidade de vida e a dinâmica social. De acordo com a Sociedade Americana de Câncer (2021), o câncer tem um impacto econômico significativo na sociedade, os altos custos dos tratamentos, custos indiretos relacionados à perda de produtividade e ao absenteísmo no trabalho, bem como os custos dos cuidados paliativos, podem sobrecarregar os sistemas de saúde e afetar negativamente a economia de um país. Além do mais tem um impacto devastador na qualidade de vida dos pacientes e familiares, levando ao sofrimento físico e emocional como a ansiedade, o estresse e a depressão (KLINE et al., 2018)..

2.3 Tratamento do Câncer

685

Atualmente o câncer é tratado de forma multidisciplinar que combina diferentes modalidades terapêuticas a depender de seu tipo e estágio (OMS, 2022). O tratamento, seja ele medicamentoso ou cirúrgico, tem por objetivo eliminar ou controlar o crescimento do tumor, reduzindo os sintomas e melhorando a qualidade de vida. O tratamento cirúrgico, muitas vezes é a primeira opção para cânceres localizados e em estágio inicial, objetiva remover o tumor e o tecido circundante afetado (OMS, 2022).

A radioterapia utiliza radiação de alta energia para destruir células cancerígenas e impedir seu crescimento, pode ser usada antes cirurgia para reduzir o tamanho do tumor (radioterapia neoadjuvante), após a cirurgia para destruir células cancerígenas restantes (radioterapia adjuvante) ou como tratamento principal em canceres inoperáveis (INCA, 2021).

A quimioterapia é um tratamento sistêmico que usa medicamentos para destruir células cancerígenas em todo o corpo. Os medicamentos podem ser administrados oralmente por via oral, via intravenosa, via intramuscular, via intrarrenal, cutânea ou tópica. A quimioterapia geralmente é utilizada em cânceres que se disseminaram para outras partes do corpo e é

associada a demasiados efeitos colaterais. Dentre eles, destacam-se queda de cabelo, diarreia, feridas na boca, náuseas e vômitos, hiperpigmentação, anemia (INCA, 2010).

Outras terapias usadas são a imunoterapia, a terapia alvo e terapia hormonal. A terapia alvo envolve o uso de medicamentos que atacam especificamente proteínas e moléculas envolvidas no crescimento e sobrevivência de células tumorais, minimizando o dano a células saudáveis. A imunoterapia estimula o sistema imunológico do paciente a combater as células cancerígenas, pode envolver anticorpos monoclonais, vacinas, inibidores imunológicos. Já a terapia hormonal é usada no tratamento de cânceres hormonais sensíveis, como o de mama e o de próstata, o qual visa bloquear os efeitos dos hormônios que estimulam o crescimento das células cancerígenas (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015).

Além do tratamento curativo, uma outra proposta no tratamento contra o câncer é o tratamento paliativo. O tratamento paliativo é definido como uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e família, enfrentando os problemas associados à doença que ameaçam a vida por meio da prevenção e alívio do sofrimento, avaliação e tratamento da dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual. Ademais, dentro das terapias alternativas contra o câncer, o uso de fitoterápicos, produtos à base de plantas medicinais ou seus derivados com fins terapêuticos, tem-se popularizando e cada vez mais sendo estudado e testado no meio científico (OMS, 2023). 686

2.4 Alimentos e substâncias usados como terapia alternativa contra o câncer

O uso de fitoterápicos como terapia alternativa no tratamento contra o câncer é uma área de pesquisa em rápido crescimento. A riqueza de compostos bioativos encontrados nas plantas oferece uma ampla gama de possibilidades terapêuticas (ZARDETO-SABEC et al, 2019). As plantas são fontes ricas em compostos bioativos com propriedades farmacológicas, muitos dos quais têm sido investigados quanto à sua atividade anticancerígena. Esses compostos podem atuar em diferentes vias de sinalização celular envolvidas na progressão do câncer, incluindo a proliferação celular descontrolada, a angiogênese e a metástase. Além disso, muitos fitoterápicos têm propriedades antioxidantes que podem ajudar a combater o estresse oxidativo, que desempenha um papel importante no desenvolvimento do câncer (BRASIL, 2023).

Diante da evolução das pesquisas sobre os fitoterápicos e do uso empírico pode-se elencar algumas substâncias com potencial anticancerígenos. Um deles é o Taxol (*Paclitaxel*)

extraído da casca do teixo (*Taxus brevifolia*), o paclitaxel é um fitoterápico amplamente utilizado no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama, ovário e pulmão. Ele inibe a divisão celular ao estabilizar os ductos, resultando em apoptose (morte celular programada) das células cancerígenas (ZARDETO-SABEC et al, 2019).

A Curcumina é uma substância encontrada na cúrcuma (*Curcumae longae*), ela possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Estudos demonstraram seu potencial anticancerígeno em vários tipos de câncer, incluindo câncer de cólon, mama, próstata e pâncreas (CORBET et al, 2016).

Outra pesquisa relevante foi realizada por Singh; Shankar; Srivastava (2011), na qual foi investigado o potencial anticancerígeno do extrato de folhas de *Camellia sinensis* (chá verde). Os resultados indicaram que o extrato apresentou atividade antitumoral em células de câncer de mama, inibindo a migração celular e diminuindo a expressão de genes pró-inflamatórios.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Agentes químicos

As amostras de Vinagre de Maçã foram obtidas de frascos comprados no comércio varejista de Patos de Minas – MG. O vinagre de maçã é obtido a partir da acetificação da sidra, que é o produto da fermentação alcoólica da maçã, sendo aproximadamente 5-20% de ácido acético e água. É considerado um ácido fraco com pH entre 2 e 3,5. Os principais compostos são água (H_2O), com peso molecular de 18g/mol e ácido acético (CH_3COOH), com peso molecular de 60, 052g/mol. Foram utilizados o vinagre de maçã com concentração de 5% de ácido acético e 95% suco de maçã, em temperatura ambiente.

687

A Doxorrubicina (DXR), substância isolada de culturas de células da bactéria *Streptomyces peucetius*, age inibindo a ação da Topoisomerase 2, possui a fórmula $C_{27}H_{29}NO_{11}HCl$ e massa molecular de 579.9802g/mol, foram utilizada como controle positivo (0,4 mM).

3.2 Testes de mutagênese e carcinogênese

As linhagens de *D. melanogaster* foram mantidas no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, em frascos de 250ml contendo um meio de 820ml de água, 11g de ágar, 156g de banana, 1g de nipagim e 25g de fermento biológico (*Saccharomyces cerevisiae*), foram mantidos dentro de uma incubadora

B.O.D. 411 D, uma temperatura constante de 25º C, com fotoperíodo de 12 horas dia e 12 horas noite e 60% de umidade.

Para a realização do ETT foram utilizadas duas linhagens mutantes de *Drosophila melanogaster*, machos (*mwh/mwh*) serão cruzados com fêmeas virgens *wts*, TM3, Sb¹ de acordo com a metodologia proposta por Nepomuceno (2015).

A postura dos ovos provenientes dos cruzamentos do teste, foi realizada durante 8 horas em frascos contendo uma base sólida de ágar e uma camada de fermento biológico (*S. cerevisiae*) suplementada com sacarose. As larvas de 3º instar eclodidas foram lavadas com água corrente e coletadas com auxílio de uma peneira de malha fina.

Grupos de aproximadamente 100 larvas foram transferidas para tubos de vidro (2,5 cm de diâmetro e 8,0 cm de altura) contendo 1,5 g de meio de cultura de purê de batata instantâneo hidratado com três diferentes concentrações de vinagre diluído em água osmose reversa de maneira isolada e associado com DXR e com os controles negativo (água de osmose reversa) e positivo (DXR 0,4 mM), as moscas adultas emergentes, para ambos os testes, foram coletadas, identificadas e conservadas em etanol 70%.

Para o ETT, foram analisadas somente as moscas com o fenótipo de tricomas longos e finos, já que são essas as portadoras do gene *wts*. A análise foi feita em microscópio estereoscópico para a contagem dos tumores, as moscas foram colocadas em uma placa escavada contendo glicerol (C₃H₈O₃) e de acordo com os tumores encontrados, foi preenchida uma planilha padrão que separa quantitativamente a ocorrência de tumores nas diferentes regiões do corpo da *D. melanogaster*.

688

3.3 Análise estatística

As comparações estatísticas das taxas de sobrevivência (TX) de *D. melanogaster* foram avaliadas por meio do teste Qui-quadrado (X²), com significância estatística considerada quando p<0,05. O potencial carcinogênico e/ou anticarcinogênico foi determinado pelo teste U não paramétrico de Mann, Whitney e Wilcoxon, com nível de significância = 0,05, utilizando-se software estatístico Prophet 5.0.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na análise dos tumores epiteliais estão dispostos na Tabela 1. A frequência de tumores foi de 0,03 para indivíduos tratados com o controle negativo (Ácido

acético) e 0,22 para os tratados com controle positivo (DXR 0,4 mM). Notou-se, portanto, diferença entre controle positivo e negativo, o que mostra que o gene wts estava ativo nas moscas, o que valida os resultados.

As larvas tratadas com a associação de DXR e Ácido acético nas concentrações de 0,25%; 0,5% e 1% apresentaram uma frequência de 0,09; 0,1 e 0,06 respectivamente. Sendo estes valores considerados significativamente diferentes do controle positivo, (DXR 0,4 mM) $p \leq 0,05$, portanto apresentou efeito modulador da Doxorrubicina de maneira dose-dependente.

Tabela 01. Frequência de clones de tumores observados em *Drosophila melanogaster*, heterozigota para o gene supressor de tumor wts, tratadas com diferentes concentrações de Ácido Acético isolado e em associação com Doxorrubicina (0,4mM).

Ácido Acético (mg/mL)	DX R (m M)	Nº de individu os analisa dos	Número de tumores analisados						Total (Frequênci a de tumores)
			Olh os	Cabe ça	As as	Cor po	Per nas	Halt eres	
Cont. Neg.		103	0	0	1	2	0	0	3 (0,03)
Cont. Pos.	0,4	72	0	1	4	8	3	0	16 (0,22)*
ACT 0,25		101	1	0	0	2	0	0	3 (0,03)
ACT 0,5		57	0	0	0	2	0	0	2 (0,03)
ACT 1,0		78	0	1	0	1	0	0	2 (0,02)
ACT 0,25	0,4	112	0	3	2	4	1	0	10 (0,09)**
ACT 0,5	0,4	89	0	4	3	2	0	0	9 (0,1)**
ACT 1,0	0,4	99	0	1	4	1	0	0	6 (0,06)**

Diagnóstico estatístico de acordo com o teste de Mann-Whitney. Nível de significância $p \leq 0,05$.

* Valor considerado diferente do controle negativo ($p < 0,05$).

** Valor considerado diferente do controle positivo ($p < 0,05$).

DXR, doxorrubicina.

ACT, ácido acético.

De acordo com Utyama, et al., (2010), não existem evidências científicas robustas que comprovem que o vinagre possa alterar diretamente a genética do câncer. No entanto, alguns estudos sugerem que compostos presentes no vinagre, como o ácido acético e os polifenóis, podem influenciar processos celulares relacionados à carcinogênese, incluindo a indução de apoptose, a inibição da proliferação celular e a redução da angiogênese tumoral, processos os quais diminuem a incidência de tumores, como demonstrado na pesquisa realizada.

A apoptose, em particular, pode ser mediada por mecanismos desencadeados pelo ácido acético. Um desses mecanismos envolve a alteração do pH celular. O vinagre, que possui pH ácido (entre 2 e 3), pode, em concentrações elevadas, reduzir o pH interno das células tumorais, desestabilizando a homeostase celular e afetando vias de sinalização que culminam na morte celular (UTYAMA, et al., 2010). Além disso, Dubey, et al. (2019) relataram que o ácido acético pode ativar enzimas intracelulares, como as caspases, que participam de cascatas moleculares responsáveis pela fragmentação do DNA e pela destruição de estruturas celulares. Também foi observado na pesquisa de Dubey et al. (2019) que o ácido acético pode estimular a expressão de proteínas pró-apoptóticas da família Bcl-2, favorecendo o processo de apoptose.

Outro mecanismo relevante é a capacidade antioxidante do vinagre. Sendo que em células tumorais, ele também pode induzir estresse oxidativo por meio do aumento da produção de radicais livres, provocando danos a lipídios, proteínas e DNA (Denny et al., 2014). Esses danos ativam vias de sinalização, como a via da proteína p53, que desempenha um papel crucial na resposta ao estresse celular. Adicionalmente, o vinagre pode inibir vias associadas à proliferação celular, como a via do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e a via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). A desregulação dessas vias pode resultar na perda da capacidade proliferativa das células tumorais (POLI, U. R; BIDINGER, P. D.; GOWRISHANKAR, 2015). Processo o qual pode justificar os dados obtidos nesta pesquisa, que demonstraram a redução da incidência de tumores nas larvas tratadas com a associação de DXR e Ácido acético quando comparados ao controle positivo, (DXR 0,4 mM) $p \leq 0,05$.

Hiromi Kurokawa et al. (2022) destacaram o potencial do ácido acético em terapias fotodinâmicas contra o câncer gástrico. Em seu estudo, observaram que o ácido acético potencializou a geração de espécies reativas de oxigênio, promovendo a morte seletiva de células cancerígenas e aumentando a expressão de transportadores monocarboxílicos. Resultados semelhantes foram relatados por Terasaki et al. (2018), que demonstraram a indução de morte celular em células cancerígenas gástricas mediada por estresse oxidativo. Esses achados são corroborados com os resultados obtidos no presente estudo, que evidenciaram o efeito anticancerígeno dose-dependente do ácido acético em modelos de *Drosophila melanogaster*.

Além disso, o ácido acético apresenta propriedades microbiológicas e físico-químicas relevantes, como a capacidade de reduzir o pH do ambiente, criando condições desfavoráveis ao crescimento de microrganismos patogênicos, incluindo bactérias e fungos, que podem ativar pró-oncogenes (UTYMAIA, et al., 2010). Mais um fator que pode explicar a redução da

presença de tumores nas larvas tratadas com a associação de DXR Ácido acético frente ao controle positivo, (DXR 0,4 mM).

Entretanto, estudos pioneiros, como o de Rotstein et al. (1988), que discutiram o papel do ácido acético como agente promotor de câncer em modelos de pele de camundongos. Esse estudo demonstrou que o ácido acético aumentou a incidência de carcinoma e favoreceu a conversão de papilomas em carcinomas durante a fase de progressão da carcinogênese química. Em contrapartida, os resultados do presente estudo não evidenciaram aumento significativo na incidência de tumores em *Drosophila melanogaster* exposta a diferentes concentrações de ácido acético. Deve-se ressaltar que a analogia foi feita com base em resultados obtidos a partir da testagem em organismos distintos, sendo os diferentes resultados possam ser consequência das diferenças biológicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados apresentados e nas condições experimentais delineadas, conclui-se que o ácido acético, quando associado ao carcinógeno doxorrubicina, demonstrou efeito anticarcinogênico. Este foi evidenciado pela significativa redução na frequência de tumores epiteliais em *Drosophila melanogaster* e pela proteção do DNA atribuída ao ácido acético. Nesta perspectiva, a hipótese deste estudo, que se baseia na redução de tumores epiteliais em *Drosophila melanogaster* com o uso do vinagre, foi confirmada. Os resultados obtidos diante ao tratamento de larvas com diferentes concentrações de ácido acético e DXR abrem caminho para futuros estudos que explorem uma gama mais ampla de concentrações testadas, incluindo a utilização de diferentes solventes, bem como a investigação detalhada dos mecanismos moleculares envolvidos na anticarcinogênese induzida pelo ácido acético.

691

Esse resultado representa um incentivo para o desenvolvimento de novas pesquisas que possam ampliar o conhecimento sobre a ação antitumoral do ácido acético. Considerando que o composto já é reconhecido por suas propriedades antioxidantes, ele pode, no futuro, se configurar como uma opção terapêutica promissora no combate ao câncer.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, L. A.; TEIXEIRA, L. A. De doença da civilização a problema de saúde pública: câncer, sociedade e medicina brasileira no século XX. *Cienc. Hum.*, Belém, v. 12, n. 1, p. 173-188, jan.-abr. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981.81222017000100010..>

BRASIL. Ministério da Saúde. Plantas Medicinais e Fitoterápicos no SUS. Governo do Brasil, 2023. Disponível em: <Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS — Ministério da Saúde (www.gov.br)>. Acesso em: 08 ago. 2023.

CORBET, C.; PINTO, A.; MARTHERUS, R.; DE JESUS, J.; POLET, F.; FÉRON, O. Acidosis drives the reprogramming of fatty acid metabolism in cancer cells through changes in mitochondrial and histone acetylation. *Cell Metabolism*, v. 24, n. 2, p. 311-323, 2016.

DEVITA, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. Rosenberg's cancer: principles e practice of oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

DUBEY, Prerna; RAMASWAMY, Radhika; CHITRA, V.; SUMITHRA, M.; GAYATHIRI, K. Evaluation of antioxidant, antiproliferative and chemoprophylactic effect of apple cider vinegar against colon cancer cell lines. *International Research Journal of Pharmacy*, v. 10, n. 3, p. 105, 2019.

FU, Yu; YOUNG, Jette Feveile; LOKKE, Mette Marie; LAMETSCH, René; ALUKO, Rotimi E.; THERKILDSEN, Margrethe. Revalorisation of bovine collagen as a potential precursor of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides based on in silico and in vitro protein digestions. *Journal of Functional Foods*, v. 24, p. 196-206, jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.03.026>.

HLEBOWICZ, Mark; DARWICHE, Ghassan; BJÖRGELL, Ola; ALMÉR, Lars-Olof. Effect of apple cider vinegar on delayed gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *BMC Gastroenterology*, v. 7, n. 1, 2007. DOI: 10.1186/1471-230X-7-46.

692

KUROKAWA, H.; ITO, H.; Matano, D., TERASAKI, M.; MATSUI, H. Acetic acid enhances the effect of photodynamic therapy in gastric cancer cells via the production of reactive oxygen species. *J Clin Biochem Nutr*. 2022 Nov;71(3):206-211. doi: 10.3164/jcbn.22-34. Epub 2022 Aug 4. PMID: 36447491; PMCID: PMC9701594.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: Inca, 2011. 128 p. il.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Quimioterapia: orientações aos pacientes. Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/orientacoes_quimioterapia.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Cuidados de suporte e paliativos. Cancer.gov, 2025. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/adjusting-to-cancer/supportive-palliative-care>>. Acesso em: 15 jul. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Sobre o câncer: tratamentos. Cancer.gov, 2025. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatmen>>. Acesso em: 03 ago. 2023.

KLINE, R. M.; ARORA, N. K.; BRADLEY, C. J. Long-Term Survivorship Care After Cancer Treatment - Summary of a 2017 National Cancer Policy Forum Workshop. *J Natl Cancer Inst.*, 2018. DOI: [10.1093/jnci/djy176](https://doi.org/10.1093/jnci/djy176).

MCGUIRE, S. *World Cancer Report 2014*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in Nutrition*, v. 7, n. 2, p. 418-419, mar. 2016. DOI: [10.3945/an.116.012211](https://doi.org/10.3945/an.116.012211).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Câncer. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 17 jul. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Palliative Care. WHO, 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>>. Acesso em: 03 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. OPAS pede ampliação do acesso ao tratamento do câncer para salvar vidas. Fev. 2022. Disponível em: <<https://paho.org>>. Acesso em: 12 set. 2023.

NEPOMUCENO, J. C. Using the *Drosophila melanogaster* Agents though the Test for Detection of Epithelial Tumor Clones (Warts). *Advanced techniques in Biology e Medicine*. 2015. ISSN: 2379-1764.

POLI, Usha Rani; BIDINGER, P. D.; GOWRISHANKAR, Swarnalata. Visual inspection with acetic acid (via) screening program: 7 years experience in early detection of cervical cancer and pre-cancers in rural South India. *Indian Journal of Community Medicine*, 2015, 40:3: 203-207. 693

RESENDE, Lucas Bandeira; DE MORAES FILHO, Iel Marciano. Câncer em idosos: revisão narrativa das dificuldades na aceitação da doença e no tratamento. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, 2020, 3:6: 159-169.

ROTSTEIN, J.; SLAGA, T. Acetic acid, a potent agent of tumor progression in the multistage mouse skin model for chemical carcinogenesis. *Cancer Letters*, v. 42, n. 1-2, p. 87-90, 1988.

SINGH, B. N.; SHANKAR, S.; SRIVASTAVA, R. K. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol.*, v. 82, n. 12, p. 1807-1821, dez. 2011. DOI: [10.1016/j.bcp.2011.07.093](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.07.093).

TERASAKI, M.; ITO, H.; KUROKAWA, H.; TAMURA, M.; OKABE, S.; MATSUI, H.; HYODO, I. Acetic acid is an oxidative stressor in gastric cancer cells. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v. 63, p. 36-41, 2018.

UTYAMA, I. K.; ANDRADE, D.; WATANABE, E.; ITO, I. Y. Atividade antimicrobiana in vitro do ácido acético e dos vinagres branco e tinto sobre bactérias hospitalares. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 5, n. 2, jan. 2010. DOI: [10.9771/cmbio.v5i2.4117](https://doi.org/10.9771/cmbio.v5i2.4117).



ZARDETO-SABEC, G.; JESUS, R. A.; QUEMEL, F. S. et al. Plantas medicinais como alternativa no tratamento do câncer. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR*, v. 27, n. 3, p. 75-80, jun.-ago. 2019.