

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS - CSHNB
CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

BIANCA DE CARVALHO CORDEIRO
LAYS SOARES BARROS

POTENCIAL BIOATIVO DA CAFEÍNA NO MELANOMA CUTÂNEO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

PICOS-PI
2025

**BIANCA DE CARVALHO CORDEIRO
LAYS SOARES BARROS**

**POTENCIAL BIOATIVO DA CAFEÍNA NO MELANOMA CUTÂNEO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao curso de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, da Universidade Federal do Piauí, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador (a): Prof^ª. Me. Sabrina Almondes Teixeira

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo

C794p Cordeiro, Bianca de Carvalho.

Potencial bioativo da cafeína no melanoma cutâneo: uma revisão sistemática / Bianca de Carvalho Cordeiro e Lays Soares Barros – 2025.
44 f.

1 Arquivo em PDF

Indexado no catálogo *online* da biblioteca José Albano de Macêdo-CSHNB
Aberto a pesquisadores, com restrições da Biblioteca

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Piauí, Curso de Bacharelado em Nutrição, Picos, 2025.
“Orientador (a): Prof^a. Me. Sabrina Almondes Teixeira”

1. Antineoplásicos Fitogênicos. 2. Cafeína. 3. Melanoma Maligno Cutâneo. I. Cordeiro, Bianca de Carvalho. II. Barros, Lays Soares. III. Teixeira, Sabrina Almondes. IV. Título.

CDD 613.2

BIANCA DE CARVALHO CORDEIRO
LAYS SOARES BARROS

**POTENCIAL BIOATIVO DA CAFEÍNA NO MELANOMA CUTÂNEO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao curso de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, da Universidade Federal do Piauí, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 17/01/2025

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **SABRINA ALMONDES TEIXEIRA**
Data: 21/01/2025 07:43:39-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Presidente – Prof^a. Me. Sabrina Almondes Teixeira – UFPI CSHNB

Documento assinado digitalmente
 **JOILANE ALVES PEREIRA FREIRE**
Data: 28/01/2025 14:40:38-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Examinador 1 – Prof^a. Dr^a. Joilane Alves Pereira Freire – UFPI CSHNB

Documento assinado digitalmente
 **VICTOR ALVES DE OLIVEIRA**
Data: 22/01/2025 12:04:21-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Examinador 2 – Prof. Dr. Victor Alves de Oliveira – ESP-CE

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	5
1 INTRODUÇÃO.....	6
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	8
2.1 NEOPLASIAS MALIGNAS: Aspectos gerais.....	8
2.2 MELANOMA CUTÂNEO: Aspectos conceituais, etiológicos, epidemiológicos, classificação e características clínicas.....	9
2.3 Fisiopatologia do melanoma cutâneo.....	11
2.3.1 Vias de sinalização no avanço do melanoma cutâneo.....	13
2.3.1.1 Via de sinalização MAPK.....	13
2.3.1.2 Via de sinalização PI3K-AKT.....	14
2.3.1.3 Via de sinalização WNT.....	15
2.4 Diagnóstico e tratamento.....	16
2.5 Importância da dieta na prevenção e tratamento do melanoma cutâneo.....	18
2.6 Cafeína.....	19
REFERÊNCIAS.....	21
CAPÍTULO II.....	26
INTRODUÇÃO.....	27
MÉTODOS.....	28
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
Anexo A - Normas da Revista.....	38

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

Fatores como a urbanização, o envelhecimento populacional e alterações climáticas têm colaborado com o processo denominado transição nutricional que alterou os hábitos alimentares da população causando uma epidemia de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) incluindo o câncer, gerando desafios para as populações atingidas e consequentemente para a saúde pública (Barreto; Carreira; Marcon, 2015; Contaldo *et al.*, 2020).

Câncer é um termo usado para designar um vasto grupo de patologias que podem atingir qualquer região do corpo. Uma característica marcante desta patologia é o desenvolvimento acelerado de células anormais que apresentam um crescimento que ultrapassa seus limites normais, invadindo células, tecidos e órgãos vizinhos, processo referido como metástase, que é a principal causa de morte por câncer (OPAS/OMS, 2020). Ademais, segundo estudo realizado por Roth *et al.* (2018), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo e no ano de 2017 contribuiu para 23,3% das mortes por DCNT.

Nessa perspectiva epidemiológica, o câncer de pele é um dos cânceres mais frequentes da presente década (Ferlay *et al.*, 2024). Em ordem de incidência, os tipos de câncer de pele mais frequentes são o Carcinoma Basocelular (CBC), o Carcinoma Espinocelular (CEC) e o Melanoma Cutâneo (MC). Apesar de o melanoma ser o menos comum entre os três, é o que apresenta maior índice de mortalidade e se desenvolve quando células denominadas melanócitos crescem anormalmente na camada basal da epiderme (Leonardi *et al.*, 2018; Watson; Holman; Maguire-Eisen, 2016).

No que se refere a epidemiologia da doença, em 2020, estimou-se a ocorrência de 325.000 novos casos de MC e 57.000 óbitos, com as maiores taxas de incidência registradas na Austrália/Nova Zelândia, seguidas pela Europa Ocidental, América do Norte e Norte da Europa. Ademais, caso essas taxas permaneçam constantes, prevê-se um aumento de aproximadamente 50% nos casos e 68% nas mortes relacionadas a essa patologia até o ano de 2040 (Arnold *et al.*, 2022).

O MC pode afetar qualquer região do corpo humano, mas geralmente surge em regiões com maior exposição aos raios solares, como rosto, lábios, pescoço, mãos e outros. A remissão de tal patologia ocorre principalmente em casos onde o diagnóstico é realizado de forma precoce, quando realizado mais tardiamente, sofre metástase causando a mortalidade do indivíduo (Dildar *et al.*, 2021). Sendo assim, se mostra importante o surgimento de novas abordagens preventivas e terapêuticas para o MC, visto que ele apresenta forte tendência para

sofrer metástase precoce e relação com uma taxa elevada de mortalidade por câncer (Villani *et al.*, 2023).

Mesmo que os conhecimentos sobre aspectos biológicos, patogênicos e terapêuticos do MC sejam vastos, é imprescindível que se obtenha um conhecimento amplo sobre o papel dos compostos dietéticos nesse tipo de câncer (Dong *et al.*, 2023). Dessa forma, a cafeína vem sendo alvo de estudos que buscam analisar sua relação com o melanoma, onde, evidências científicas apontam sua associação com a diminuição do risco de MC (Caini *et al.*, 2017; Loftfield *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2015).

Caracterizada por ser um composto alcalóide xantina, a cafeína é consumida diariamente pelos humanos pois está presente em muitas bebidas regulares, como café, chá e cola, e também alguns medicamentos, sendo usualmente consumida por sua propriedade estimulante (Barcelos *et al.*, 2020; Paiva *et al.*, 2023). Entretanto, estudos também têm mostrado sua relação com outros efeitos benéficos, relacionados à alteração do redox celular e diminuição da inflamação, onde tais resultados são alcançados por meio de suas ações antioxidantes e anti-inflamatórias (Cao *et al.*, 2012; Cunha; Agostinho, 2010).

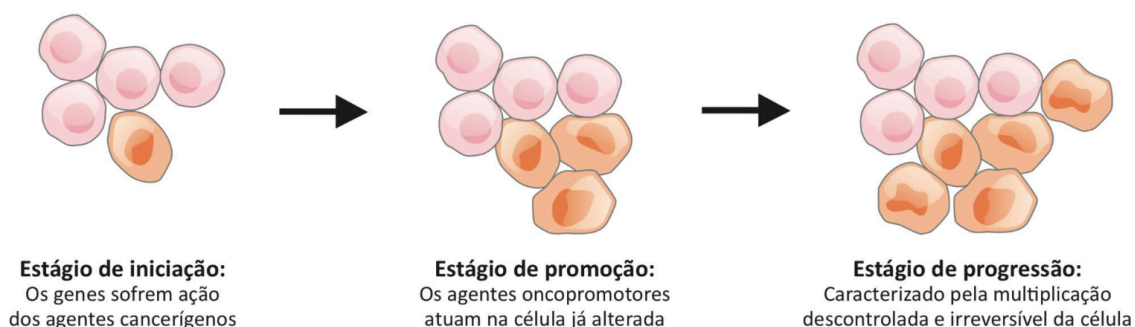
Considerando os perigos e agravantes do MC e sua importância no universo das neoplasias malignas, bem como o potencial papel benéfico que a cafeína pode desempenhar na prevenção e tratamento da doença, o objetivo do presente estudo será realizar um levantamento de evidências sobre potencial terapêutico da cafeína no MC, buscando compreender seus mecanismos de ação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 NEOPLASIAS MALIGNAS: Aspectos gerais

O processo de formação do câncer é denominado de carcinogênese ou oncogênese e tem início quando as células normais sofrem mutações em seu material genético, essas alterações podem acontecer em genes intitulados proto-oncogenes que estão inativos em células normais, mas quando ativados, acabam se transformando em oncogenes, sendo estes, encarregados pela malignização das células normais. O processo neoplásico é composto por três estágios, sendo eles o estágio de iniciação, em que os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos (Figura 1). O segundo estágio é chamado de promoção e ocorre quando os agentes oncopromotores agem nas células alteradas. E por fim, o terceiro estágio, chamado de progressão, compreende a proliferação desenfreada e irreversível da célula. As neoplasias benignas apresentam um crescimento de forma organizada, geralmente lento, expansivo e possuem limites bem nítidos, porém são capazes de comprimir os órgãos e os tecidos adjacentes. Em contrapartida, as neoplasias malignas têm a capacidade de invadir tecidos próximos causando metástases. Podem ser resistentes ao tratamento e resultar na morte do indivíduo (INCA, 2020).

Figura 1 - Estágios do processo de carcinogênese



Fonte: INCA, 2020.

Atualmente, sabe-se que a interação de fatores de risco aumentam as chances de desenvolvimento do câncer. Dessa forma, fatores ambientais e individuais, incluindo a predisposição genética, estão relacionados com a progressão da referida patologia. Os fatores ambientais externos (cancerígenos) causam 80–90% dos tumores malignos, onde, os principais agentes estão relacionados ao comportamento humano, como o consumo excessivo

de bebidas alcoólicas, tabagismo, dieta e comportamento reprodutivo (Lewandowska *et al.*, 2019).

Em escala global, as neoplasias malignas são uma das principais causas de morte e sua ocorrência tem crescido ao longo do tempo tanto em países desenvolvidos quanto em países subdesenvolvidos. Tal aumento ocorre principalmente devido a fatores como o envelhecimento, crescimento populacional, desenvolvimento socioeconômico e as alterações na prevalência dos fatores de risco associados (Cao *et al.*, 2021). Os tipos de neoplasias mais frequentes no ano de 2018 foram as de pulmão (2,09 milhões de casos), mama (2,09 milhões de casos), colorretal (1,8 milhão de casos), próstata (1,28 milhão de casos), câncer de pele não-melanoma (1,04 milhão de casos) e estômago (1,03 milhão de casos) (OPAS/OMS, 2020).

No Brasil, a estimativa para os anos de 2023 a 2025 é que aconteçam 704 mil casos novos de câncer. Nesse cenário, a estimativa dos tipos de câncer mais comuns em homens são os de pele não melanoma com 102 mil casos novos, próstata com 72 mil, cólon e reto com 22 mil, pulmão com 18 mil, estômago com 13 mil e cavidade oral com 11 mil. Nas mulheres, os cânceres de pele não melanoma com 118 mil, mama com 74 mil, cólon e reto com 24 mil, colo do útero com 17 mil, pulmão com 15 mil e tireoide com 14 mil casos novos estarão entre os principais (INCA, 2022).

A detecção precoce e o tratamento do câncer são extremamente importantes para um melhor manejo da saúde. Conforme ocorre o crescimento do tumor, os sintomas começam a surgir no indivíduo e isso vai depender do local onde está havendo esse crescimento. Os sintomas mais observados incluem perda de peso inexplicável, febre, sensação de fadiga, alterações na condição da pele, entre outros. No que se refere ao tratamento, este depende do tipo de câncer e em qual estágio encontra-se avançado. Algumas opções de tratamento são a quimioterapia, cirurgia, radioterapia (RT), terapia hormonal, terapia direcionada, incluindo imunoterapia, entre outros (Wang; Lei; Han, 2018).

2.2 MELANOMA CUTÂNEO: Aspectos conceituais, etiológicos, epidemiológicos, classificação e características clínicas

O termo melanoma foi utilizado pela primeira vez por René Laennec no ano de 1812 para caracterizar um caso de propagação metastática da doença (Chin; Merlino; Depinho, 1998). Segundo Leonardi *et al.* (2018), o MC é uma forma severa de câncer de pele com elevada tendência a sofrer metástase e tem sua origem em células derivadas da crista neural

denominadas melanócitos. Ademais, mesmo que grande parte dos casos sejam evitados, em escala global, tal patologia continua sendo o tipo de câncer de pele mais grave (Arnold *et al.*, 2022).

A etiologia do MC está relacionada a fatores ambientais e não ambientais. Como fatores ambientais é possível citar a exposição a radiação ultravioleta (UV), caracterizada por ser o principal fator de risco para desenvolvimento da doença, exposição solar prolongada e queimaduras geradas a partir desta, localização geográfica e utilização de pesticidas, que está relacionada ao aumento das chances de desenvolver o melanoma do tipo acral. Como fatores não ambientais se destacam o fototipo de pele, presença de nevos pigmentados, fatores genéticos e hereditários, condições imunossupressoras e câncer de pele não melanoma progresso (Strashilovl; Yordanov, 2021).

No que faz referência à epidemiologia da doença, é importante citar que a incidência do MC apresentou um crescimento em diversos países nas últimas 4 décadas (Nasser; Silva; Corrêa, 2023). Mesmo que o número de casos da doença seja maior nas populações mais velhas, o MC ainda é um dos tipos de câncer que mais acomete jovens adultos (Fidler *et al.*, 2017). Nessa perspectiva, para o ano de 2020 foram estimados 325.000 novos casos de MC e 57 mil mortes, onde as maiores taxas de incidência foram observadas na Austrália/Nova Zelândia, seguida pela Europa Ocidental, América do Norte e Norte da Europa. Além disso, caso essas taxas se mantenham, observa-se um aumento de cerca de 50% dos casos e 68% de mortes por esta patologia até 2040 (Arnold *et al.*, 2022).

No Brasil, o câncer de pele é a neoplasia de maior prevalência na população, representando 30% de todos os tumores malignos documentados no país (Rezende Filho Neto *et al.*, 2020). Dessa forma, quanto ao MC, estima-se 8.980 casos novos para cada ano do triênio 2023-2025, o que equivale a um risco de 4,13 por 100 mil habitantes, sendo 4.640 em homens e 4.340 em mulheres (INCA, 2022).

O MC pode ser classificado de acordo com o seu local de surgimento, onde é possível citar os que emergem em locais da pele com exposição solar, como o melanoma nodular com Dano Solar Cumulativo (CSD) baixo, melanoma extensivo superficial, melanoma com alto CSD (incluindo melanoma lentigo maligno e melanoma nodular com alto CSD) e melanoma desmoplásico e os que surgem em locais da pele protegidas da luz solar ou sem uma exposição à radiação UV conhecida como o melanoma de Spitz, melanoma acral, melanoma surgindo em nevo congênito e melanoma surgindo em nevo azul (Quadro 1) (Gosman; Țăpoi; Costache, 2023).

Quadro 1 – Classificação do melanoma cutâneo

Local de surgimento	Tipo de melanoma
Melanomas que surgem em locais da pele exposta ao sol	Melanoma com CSD baixo: melanoma extensivo superficial, melanoma nodular CSD baixo
	Melanoma com CSD alto: melanoma lentigo maligno, melanoma nodular CSD alto
	Melanoma desmoplásico: geralmente associado a pele gravemente danificada pelo sol
Melanomas que surgem em locais da pele protegidos pelo sol ou sem exposição conhecida à radiação UV	Melanoma de Spitz
	Melanoma acral
	Melanoma surgindo em nevo congênito
	Melanoma surgindo em nevo azul

Fonte: Adaptado de Gosman; Tãpoi; Costache, 2023.

Quanto aos seus aspectos clínicos, é importante frisar suas fases de crescimento denominadas fase de crescimento radial (RGP), que apresenta um melhor prognóstico e fase de crescimento vertical (VGP), que tem uma repercussão mais negativa na sobrevida do paciente. A fase RGP clinicamente se apresenta como manchas ou placas que a depender do subtipo de MC podem ter dimensões e coloração variadas, mas que geralmente apresentam variações acentuadas de coloração vermelha, azul, branca, marrom e preta. Já a fase VGP, do ponto de vista clínico, apresenta-se como nódulos com cores preto-acinzentados, preto-azulados ou amelanóticos que sucedem de um RGP anterior (Slominski *et al.*, 2001).

2.3 Fisiopatologia do melanoma cutâneo

A pele humana apresenta um pigmento fotoprotetor denominado melanina, que é sintetizada em organelas ovóides denominadas melanossomos presentes nos melanócitos dendríticos, para proteger da radiação ultravioleta A (UVA), radiação ultravioleta B (UVB) e da luz visível azul. Tal pigmento é capaz de absorver UV e evita sua ação direta no DNA das células epidérmicas. Além disso, a melanina é capaz de retirar de forma indireta as espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas durante o estresse oxidativo induzido pela ação dos raios UV na pele, apresentando assim, ação antioxidante (Brenner; Hearing, 2008; Solano, 2020).

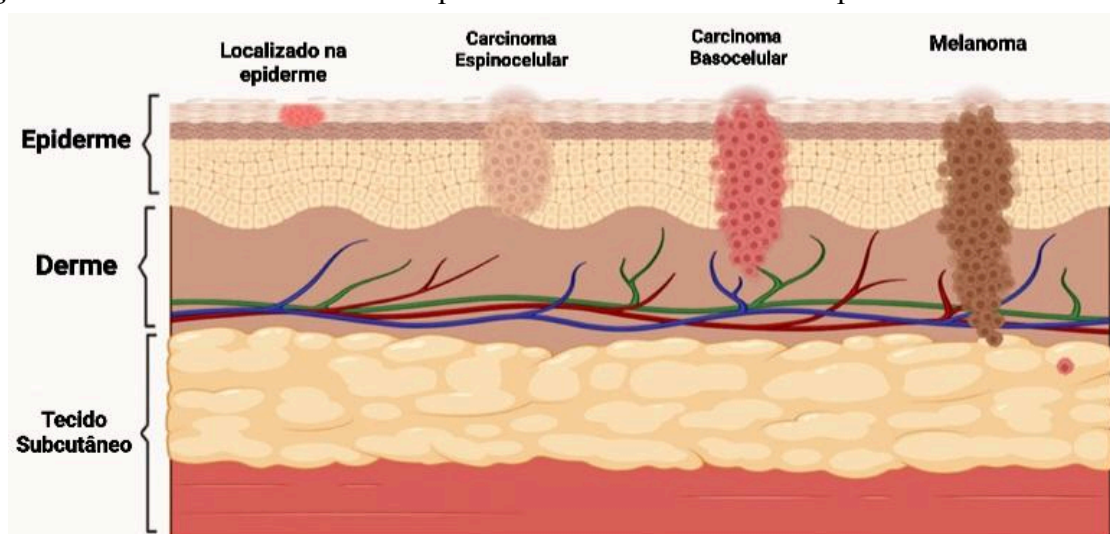
A melanina pode ser convertida de um agente antioxidante para um pró-oxidante por meio da ação de muitos fatores etiológicos, como radiação UV, metais pesados, herbicidas, e

outros. A ação pró-oxidante da melanina faz com que os níveis de radicais de oxigênio intracelular aumentem, gerando danos à molécula de DNA do melanócito. Tais mutações desencadeiam uma ativação acentuada de várias vias de sinalização celular, resultando em processos como proliferação e diferenciação descontrolados e imortalização de tipos celulares específicos (Meyskens Jr; Farmer; Anton-Culver, 2004).

Em famílias onde se observou o melanoma hereditário, estavam presentes mutações nos genes da quinase dependente de ciclina 2A (CDKN2A) e quinase 4 dependente de ciclina (CDK4), tais mutações mostram um aumento do risco para desenvolvimento do MC. Entretanto, como os melanomas hereditários não são muito frequentes, a maioria dos MC se caracterizam por uma ampla carga de mutações genéticas somáticas. Além disso, a existência de uma mutação global para todos os tipos de melanoma ainda não é conhecida. Entretanto, as mutações mais recorrentes são as nos genes proto-oncogene B-Raf (BRAF) e proto-oncogene GTPase (NRAS), responsáveis por ativar a via da MAPK, já o gene Neurofibromina 1 (NF1) é um supressor tumoral que contribui para a regulação da ativação das proteínas RAS. A classificação genética é determinada a partir de quatro subgrupos, sendo eles as mutações em BRAF, RAS, NF1 e tipo selvagem triplo (quando os três genes estão mutados) (Brasil, 2022; Gosman; Tãpoi; Costache, 2023).

Como citado anteriormente, existem duas fases de crescimento do MC, e após a fase VGP, as células tumorais penetram de forma profunda a derme/epiderme e consequentemente invadem o endotélio dos capilares entrando na corrente sanguínea e ocasionando metástases à distância (Figura 2) (Liu *et al.*, 2014).

Figura 2 - Profundidade do MC comparada aos demais cânceres de pele.



Fonte: Adaptado de Hasan *et al.*, 2023.

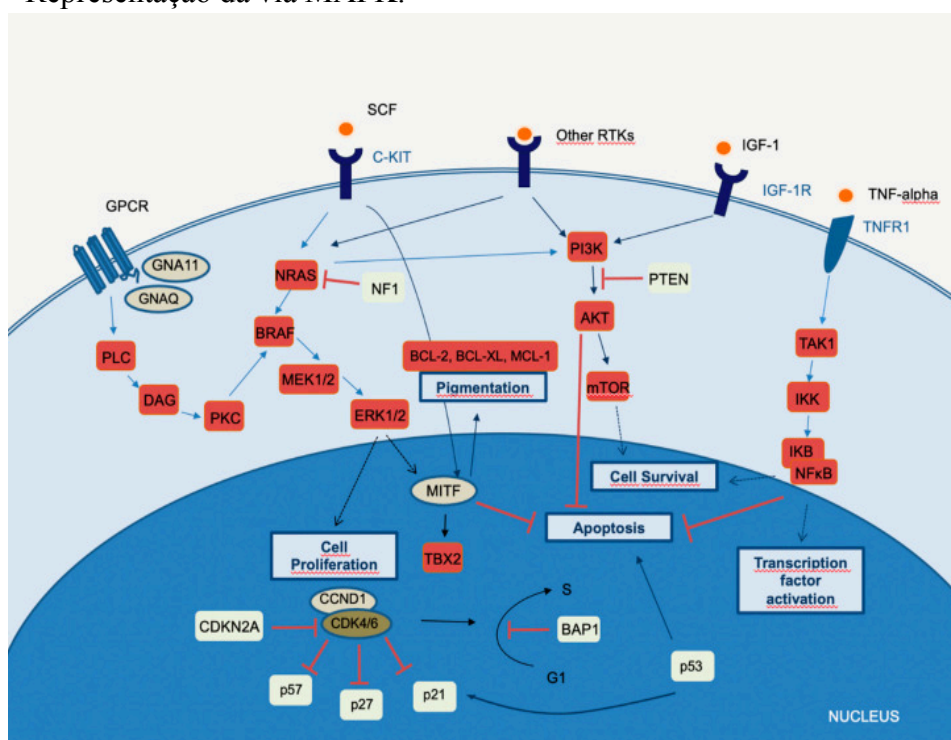
2.3.1 Vias de sinalização no avanço do melanoma cutâneo

Foram evidenciadas em amostras, mutações presentes nas vias de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), fosfoinositol 3-quinase (PI3K) e da WNT (Brasil, 2022).

2.3.1.1 Via de sinalização MAPK

A proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) corresponde a uma via de transdução de sinal, e está relacionada a vários processos fisiológicos, sendo eles a proliferação, diferenciação, desenvolvimento, migração, apoptose e transformação celular, sendo o mais expressivo para o desenvolvimento do melanoma. Para que ocorra a ativação da via MAPK é necessário que haja a ligação de um fator de crescimento a um receptor tirosina quinase (RTK) que está presente na superfície celular e isso acaba estimulando a atividade das guanosina trifosfatases (GTPase) do RAS. O sinal se difunde por meio da RAF, da proteína quinase quinase 1 ativada por mitógeno (MAP2K1) e da cascata da quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK), na qual entra no núcleo e promove a ativação de fatores de transcrição e o ciclo celular (Figura 3) (Teixido *et al.*, 2021).

Figura 3 - Representação da via MAPK.



Fonte: Teixido *et al.*, 2021.

Dessa forma, quando ativada de forma excessiva, a via resulta em muitas disfunções celulares, como a desregulação do ciclo celular e a inibição da apoptose. A MAPK é a via desregulada mais recorrente no MC, sendo responsável por 90% de todos os casos (Gosman; Tãpoi; Costache, 2023).

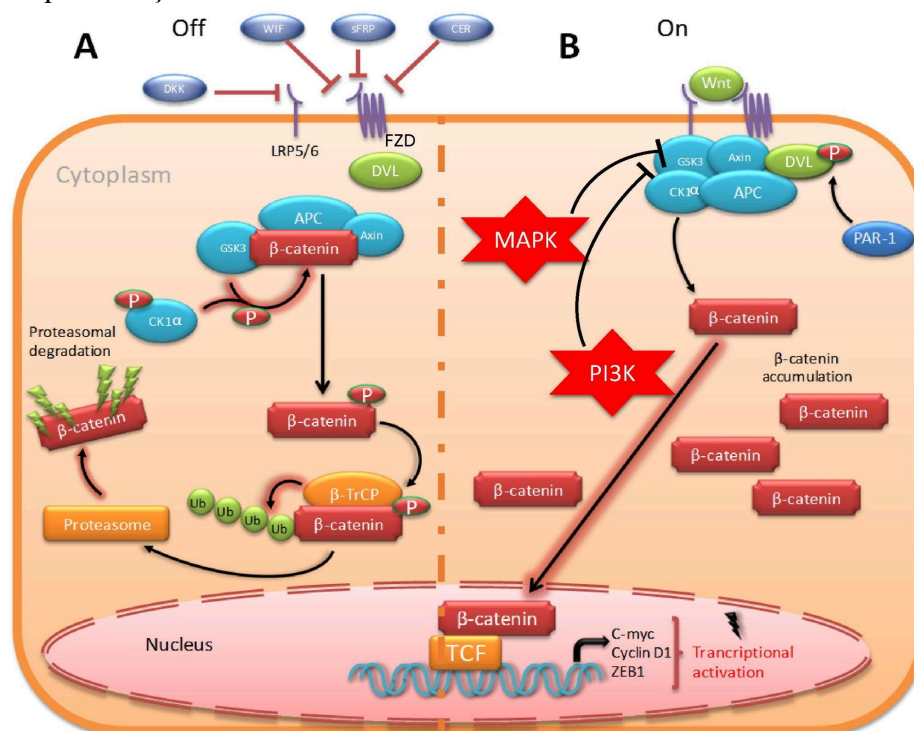
No melanoma as mutações que ocorrem nos principais componentes do sinal, sendo eles o BRAF, NRAS, NF1 e KIT estão associados com a hiperativação da via MAPK. No BRAF a valina substituída por ácido glutâmico no códon 600 (V600E) ocorre em cerca de 50% dos melanomas. Em outras variantes, como V600K, V600D e V600R, correspondem a cerca de 12%, 5% e 1% respectivamente das mutações BRAF. Além disso, com cerca de 25% dos casos de melanomas, estão as mutações do NRAS que normalmente ocorrem nos sítios G12, G13 e Q61. Perda ou mutação inativadora de NF1 ocorrem em cerca de 46% dos melanomas que expressam BRAF e RAS de tipo selvagem. Por fim, a mutação e amplificação do KIT estão presentes principalmente em melanomas mucosos e acrais, correspondendo de 10 a 20% desses tipos (Guo; Wang; Li, 2021).

2.3.1.2 Via de sinalização PI3K-AKT

O PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase) via AKT corresponde a uma das vias de sinalização que apresenta um importante papel no melanoma. A via PI3K-AKT sofre ativação quando acontece a ligação de ligantes pelo receptor tirosina quinases (RTKs) e proteína Gsreceptores acoplados (GPCRs) e ligação de GTP de proteínas RAS. Esse sinal promove a ativação da fosfoinositídeo 3-quinase ativada (PI3K) e isso resulta no aumento da produção do segundo mensageiro fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) que pode desencadear a translocação da proteína quinase B (AKT) para a membrana plasmática onde será fosforilada e ativada (Figura 4).

evolução do tumor e a segunda com o processo de metástase. Uma vez ativada, a via WNT causa a liberação da β -catenina, que se transloca para o núcleo ativando fatores de transcrição que regulam seus genes alvo como o c-MYC, ciclina D1 e ZEB-1, que por sua vez, possibilitam a proliferação, avanço do ciclo celular e declínio da expressão de E-caderina em vários tipos de câncer incluindo o melanoma (Figura 5) (Paluncic *et al.*, 2016).

Figura 5 - Representação da via WNT.



Fonte: Paluncic *et al.*, 2016.

2.4 Diagnóstico e tratamento

Para ajudar na identificação de lesões cutâneas suspeitas é utilizado o método ABCDE e as diretrizes do “patinho feio”, também chamada de ABCDEF, onde certas características do tumor são analisadas sendo elas a assimetria (A), irregularidade de borda (B), variação de cor (C), diâmetro maior que 6 mm (D), evolução de uma lesão (E) e isso inclui mudança de tamanho, cor, forma ou neovogênese. E por fim a “Aparência engraçada”, na qual o “patinho feio” são nevos que estão fora do padrão comum de nevos presentes no paciente. Os dermatologistas utilizam na consulta o dermatoscópio para auxiliar na identificação de lesões suspeitas. Caso seja identificada, a biópsia é realizada para análise histopatológica e assim possa ser confirmado ou negado o diagnóstico (Eddy; Chen, 2020).

Geralmente, realiza-se a biópsia com uso de uma anestesia local por meio de uma das seguintes técnicas: biópsia por barbear com pires, biópsia por punch ou excisão estreita com margens de 2 mm. Tal procedimento busca avaliar o nível de profundidade da invasão (espessura de Breslow), uma vez que este representa um importante indicador de prognóstico e ajuda a orientar tratamento. A histopatologia do MC busca mostrar um aumento de melanócitos/células de melanoma atípicos nas camadas da pele. Frequentemente utiliza-se marcadores de diferenciação para destacar melanócitos, incluindo HMB-45, Melan-A/Mart 1, MITF e Sox-10 (Hartman; Lin, 2019).

As terapias direcionadas para o melanoma incluem a cirurgia, RT e quimioterapia. A cirurgia ocorre quando é possível a remoção do tumor primário, isso acontece por meio de cirurgia de excisão local ampla, para conter o câncer local e evitar sua propagação. Antes ou durante de tal procedimento, a biópsia do linfonodo sentinela é feita para avaliar se as células cancerígenas se deslocaram para os linfonodos ou além. Caso sejam encontradas células cancerígenas nos gânglios linfáticos locais, é necessário a realização da linfadenectomia onde os gânglios linfáticos que envolvem a região do tumor serão removidos. Para o melanoma *in situ*, a cirurgia é considerada curativa, porém, em algumas circunstâncias a RT é recomendada para evitar a recorrência, uma vez que as células cancerígenas indetectáveis que restaram serão mortas (Eddy; Chen, 2020).

Em casos onde o paciente apresenta a doença em um estágio metastático, apenas a cirurgia não surte mais o efeito esperado e a quimioterapia entra como opção terapêutica, onde, a dacarbazina é considerada o padrão de tratamento para o melanoma metastático. Além desse medicamento, muitas outras terapias medicamentosas estão sendo desenvolvidas para combater danos moleculares existentes no melanoma, sendo alguns deles os inibidores BRAF, vemurafenib e dabrafenib. Ademais, o uso de agente imunoterápico como a interleucina-2 também estão presentes na quimioterapia (Davis; Shalin; Tackett, 2019).

O papel da RT no tratamento do melanoma primário não foi totalmente elucidado, uma vez que estudos sugeriram que o melanoma era radorresistente. Entretanto, a RT primária pode ser aplicada em casos onde a intervenção cirúrgica não é indicada, como no subtipo lentigo maligno. Além disso, como adjuvante, a RT apresentou um papel benéfico clínico em vários casos, possuindo taxas de controle local de 87% a 95%. Dessa forma, principalmente no cenário adjuvante, a administração da RT vem sendo utilizada com segurança e eficácia (Dabestani *et al.*, 2021).

Além dessas abordagens terapêuticas, a imunoterapia representa uma abordagem inovadora e promissora para o tratamento do melanoma metastático. A imunoterapia é

subdividida em quatro grupos principais, sendo que o primeiro consiste no uso de medicamentos biológicos, incluindo citocinas, interferons e fatores estimuladores de colônias de granulócitos-monócitos. O segundo grupo envolve a vacinação baseada no peptídeo, na proteína inteira, no vírus, no DNA ou na célula dendrítica (DC). Em relação ao terceiro grupo este é apoiado na terapia celular adotiva, onde é utilizado as células assassinas ativadas por linfocina (LAK), linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) e outros linfócitos específicos. Por fim, o quarto grupo consiste em inibidores do checkpoint imunológico. Esses bloqueadores elevam a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático (Ralli *et al.*, 2020).

2.5 Importância da dieta na prevenção e tratamento do melanoma cutâneo

Mesmo que a relação entre o consumo de alimentos e bebidas com o risco de desenvolvimento de câncer de pele ainda não seja completamente elucidada, muitos estudos buscaram compreender as ligações entre a ingestão de componentes dietéticos e a incidência de doenças de pele (Kim *et al.*, 2019; Park *et al.*, 2016). Dessa forma, a ingestão excessiva de certos produtos cítricos pode estar associada a riscos aumentados de certos tipos de câncer de pele como o MC, uma vez que estes podem elevar os níveis de furocumarinas, que por sua vez, podem atuar como fotossensibilizadores e causar o processo de carcinogênese após a exposição aos raios UV (Paiva *et al.*, 2023). Em contrapartida, a redução do consumo de ácidos graxos saturados, proteínas animais, grãos refinados, sódio e calorias vazias, como açúcares adicionados e o álcool, parece auxiliar na prevenção do MC (Pellegrini *et al.*, 2021).

Desse modo, a adoção de um padrão alimentar saudável, que consiste em uma maior ingestão de alimentos naturais, fibras, potássio, antioxidantes, ácidos graxos poli e monoinsaturados, bem como a inclusão de especiarias como açafrão, cúrcuma, alho, gengibre, cravo, alecrim e capsaicina na dieta, exerce efeitos positivos na prevenção e tratamento do MC (Pellegrini *et al.*, 2021; Sreedhar; Li; Zhao, 2018).

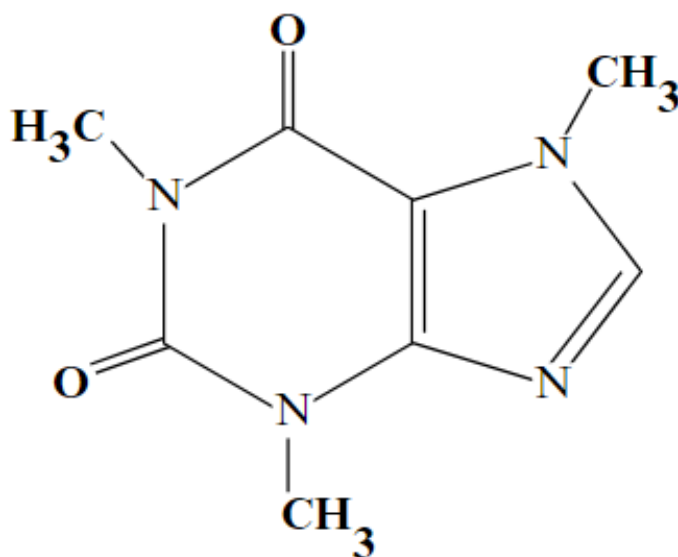
Além disso, os fitoquímicos, caracterizados como compostos biologicamente ativos que podem apresentar potenciais efeitos benéficos para à saúde também são amplamente estudados particularmente na quimioprevenção do câncer. Alguns fitoquímicos apresentam grupos polifenóis, que consistem em múltiplos grupos hidroxila hidrofílicos agindo como eliminadores de radicais livres e ROS, assim garantindo a proteção das células a danos oxidativos no DNA, proteínas e lipídios. Outros fitoquímicos apresentam propriedades anti-inflamatórias pois inibem a atividade de citocinas ou a liberação de mediadores inflamatórios, evitando danos induzidos pela inflamação nas células. Ademais, os

fitoquímicos podem modular muitas vias de sinalização celular e inibir a proliferação celular e a angiogênese (NG *et al.*, 2018). Desta maneira, os fitoquímicos parecem apresentar benefícios no tratamento do MC como terapia adjuvante (Strickland *et al.*, 2015). Exemplos desses compostos são as moléculas orgânicas cafeína, teofilina e teobromina denominadas metilxantinas (MXs) (Tabolacci *et al.*, 2023).

2.6 Cafeína

A cafeína, conhecida quimicamente como 1,3,7-trimetilxantina, é derivada da metilxantina, tendo como fórmula molecular $C_8H_{10}N_4O_2$. Este composto orgânico é heterocíclico com base purina e classificado como um composto alcalóide, visto que é um metabólito do metabolismo do nitrogênio (Figura 6).

Figura 6 - Estrutura molecular da cafeína.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

Mundialmente, a cafeína é a molécula bioativa mais consumida no dia a dia e está presente em mais de 60 plantas como grãos de café, folhas de chá, nozes de cola e cacau (Mejia; Ramirez-Mares, 2014). Com seu status de droga socialmente aceitável, a cafeína é consumida por aproximadamente 80% da população mundial e atua como um antagonista da adenosina, estimulando o sistema nervoso central com uma diminuição resultante na percepção de fadiga e sonolência. Por esse motivo, a cafeína é comumente consumida ao longo do dia em resposta ao sono insuficiente para promover um estado de vigília (Gardiner *et al.*, 2023).

No organismo humano, a cafeína é absorvida pelo intestino delgado 45 minutos após sua administração, seu pico de concentração geralmente ocorre em 30 minutos e é potencialmente prolongado pelo consumo de alimentos. Apresenta uma meia-vida metabólica de 3 à 5 horas, sendo metabolizada em 80% por meio da isoenzima presente fígado CYP1A2. Seu metabolismo gera metabólitos principais que são, em sua maioria, excretados na urina como o ácido 3-metiluracil e 1-metilxantina. Cerca de 0,5 a 4,0% de uma dose de cafeína ingerida é excretada de forma inalterada por meio da urina e da bile, mas também pode estar presente na saliva, sêmen e leite materno (Rodak; Kokot; Kratz, 2021).

A cafeína apresenta um efeito psicoestimulante muito bem conhecido. Entretanto, também tem sido muito estudada em relação a outros efeitos como o neuroprotetor (Kolahdouzan; Hamadeh, 2017). Além disso, estudos também buscam analisar seus efeitos anticancerígenos, onde apresentou um potencial papel protetor no câncer colorretal (Cui *et al.*, 2020). Ademais, sua ação benéfica também foi observada quando aplicada a outros tipos de cânceres como o de próstata e o câncer de pele não melanoma, onde, um melhor prognóstico da doença foi observado em ambos os casos (Gregg *et al.*, 2023; Caini *et al.*, 2017).

REFERÊNCIAS

- ARNOLD, M. *et al.* Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. **JAMA dermatology**, v. 158, n. 5, p. 495-503, 2022.
- BARCELOS, R. P. *et al.* Caffeine effects on systemic metabolism, oxidative-inflammatory pathways, and exercise performance. **Nutrition research**, v. 80, p. 1-17, 2020.
- BARRETO, M. S.; CARREIRA, L.; MARCON, S. S. Envelhecimento populacional e doenças crônicas: Reflexões sobre os desafios para o Sistema de Saúde Pública. **Revista Kairós-Gerontologia**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 325-339, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria nº 19 de 25 de Outubro de 2022. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo**. Diário Oficial da União: seção 1. p 69 , 07 nov. 2022.
- BRENNER, M.; HEARING, V. J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. **Photochemistry and photobiology**, v. 84, n. 3, p. 539-549, 2008.
- CAINI, S. *et al.* Coffee, tea and caffeine intake and the risk of non-melanoma skin cancer: a review of the literature and meta-analysis. **European journal of nutrition**, v. 56, p. 1-12, 2017.
- CAO, C. *et al.* High blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 30, n. 3, p. 559-572, 2012.
- CAO, W. *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. **Chinese medical journal**, v. 134, n. 07, p. 783-791, 2021.
- CHIN, L.; MERLINO, G.; DEPINHO, R. A. Malignant melanoma: modern black plague and genetic black box. **Genes & development**, v. 12, n. 22, p. 3467-3481, 1998.
- CONTALDO, F. *et al.* Nutrition transition and cancer. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 795, 2020.
- CUI, W.-Q. *et al.* Caffeine and its main targets of colorectal cancer. **World journal of gastrointestinal oncology**, v. 12, n. 2, p. 149, 2020.
- CUNHA, R. A.; AGOSTINHO, P. M. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 20, n. s1, p. S95-S116, 2010.
- DABESTANI, P. J. *et al.* Radiation therapy for local cutaneous melanoma. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 48, n. 4, p. 643-649, 2021.
- DAVIES, M. A. The role of the PI3K-AKT pathway in melanoma. **The Cancer Journal**, v. 18, n. 2, p. 142-147, 2012.
- DAVIS, L. E.; SHALIN, S. C.; TACKETT, A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. **Cancer biology & therapy**, v. 20, n. 11, p. 1366-1379, 2019.

DILDAR, M. *et al.* Skin cancer detection: a review using deep learning techniques. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 10, p. 5479, 2021.

DONG, Y. *et al.* Nutrient-Based Approaches for Melanoma: Prevention and Therapeutic Insights. **Nutrients**, v. 15, n. 20, p. 4483, 2023.

EDDY, K.; CHEN, S. Overcoming immune evasion in melanoma. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 23, p. 8984, 2020.

FIDLER, M. M. *et al.* Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. **The lancet oncology**, v. 18, n. 12, p. 1579-1589, 2017.

FERLAY, J. *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: GLOBOCAN. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/en>. Acesso em: 27 jan. 2025.

GAJOS-MICHNIEWICZ, A.; CZYZ, M. WNT signaling in melanoma. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 14, p. 4852, 2020.

GARDINER, C. *et al.* The effect of caffeine on subsequent sleep: A systematic review and meta-analysis. **Sleep medicine reviews**, v. 69, p. 101764, 2023.

GOSMAN, L. M.; ȚĂPOI, D.-A.; COSTACHE, M. Cutaneous Melanoma: A Review of Multifactorial Pathogenesis, Immunohistochemistry, and Emerging Biomarkers for Early Detection and Management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 21, p. 15881, 2023.

GREGG, J. R. *et al.* Coffee intake, caffeine metabolism genotype, and survival among men with prostate cancer. **European Urology Oncology**, v. 6, n. 3, p. 282-288, 2023.

GUO, W.; WANG, H.; LI, C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 424, 2021.

HARTMAN, R. I.; LIN, J. Y. Cutaneous melanoma—a review in detection, staging, and management. **Hematology/Oncology Clinics**, v. 33, n. 1, p. 25-38, 2019.

HASAN, N. *et al.* Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. **Molecular cancer**, v. 22, n. 1, p. 168, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>. Acesso em: 19 maio 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2023**: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 19 maio 2024.

KIM, J. *et al.* Association of vitamin A intake with cutaneous squamous cell carcinoma risk in the United States. **JAMA dermatology**, v. 155, n. 11, p. 1260-1268, 2019.

KOLAHDOUZAN, M.; HAMADEH, M. J. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 23, n. 4, p. 272-290, 2017.

LENTINI, A. *et al.* Inhibition of melanoma pulmonary metastasis by methylxanthines due to decreased invasion and proliferation. **Melanoma research**, v. 8, n. 2, p. 131-138, 1998.

LEONARDI, G. C. *et al.* Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy. **International journal of oncology**, v. 52, n. 4, p. 1071-1080, 2018.

LEWANDOWSKA, A. M. *et al.* Environmental risk factors for cancer-review paper. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 26, n. 1, p. 1-7, 2019.

LIU, J. *et al.* Developmental pathways activated in melanocytes and melanoma. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 563, p. 13-21, 2014.

LOFTFIELD, E. *et al.* Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 2, p. dju421, 2015.

MEJIA, E. G.; RAMIREZ-MARES, M. V. Impact of caffeine and coffee on our health. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 10, p. 489-492, 2014.

MEYSKENS JR, F. L.; FARMER, P. J.; ANTON-CULVER, H. Etiologic pathogenesis of melanoma: a unifying hypothesis for the missing attributable risk. **Clinical cancer research**, v. 10, n. 8, p. 2581-2583, 2004.

MOTWANI, J.; ECCLES, M. R. Genetic and genomic pathways of melanoma development, invasion and metastasis. **Genes**, v. 12, n. 10, p. 1543, 2021.

NASSER, N.; SILVA, J. L.; CORRÊA, G. Epidemiology of cutaneous melanoma in Blumenau, Santa Catarina state, Brazil from 1980 to 2019. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 98, p. 611-619, 2023.

NG, C. Y. *et al.* Phytochemicals in skin cancer prevention and treatment: an updated review. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 4, p. 941, 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OPAS/OMS. (2020). **Folha informativa Câncer** - Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 19 maio 2024.

PAIVA, M. *et al.* Focus: Climate Change and Environmental Health: Coffee, Citrus, and Alcohol: A Review of What We Drink and How it May Affect our Risk for Skin Cancer. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 96, n. 2, p. 205, 2023.

- PALUNCIC, J. *et al.* Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 4, p. 770-784, 2016.
- PARK, S. M. *et al.* Vitamin D intake and risk of skin cancer in US women and men. **PloS one**, v. 11, n. 8, p. e0160308, 2016.
- PELLEGRINI, M. *et al.* Nutritional Interventions for Patients with Melanoma: From Prevention to Therapy—An Update. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4018, 2021.
- POHANKA, M. The perspective of caffeine and caffeine derived compounds in therapy. **Bratislavske lekarske listy**, v. 116, n. 9, p. 520-530, 2015.
- RALLI, M. *et al.* Immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: current knowledge and future directions. **Journal of immunology research**, v. 2020, 2020.
- REZENDE FILHO NETO, A. V. *et al.* Epidemiological profile of patients with skin cancer treated at the Regional Hospital of Asa Norte/DF-Brazil. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 35, n. 3, p. 316-321, 2020.
- RODAK, K.; KOKOT, I.; KRATZ, E. M. Caffeine as a factor influencing the functioning of the human body—friend or foe?. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3088, 2021.
- ROTH, G. A. *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736-1788, 2018.
- SLOMINSKI, A. *et al.* Malignant melanoma: an update. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 125, n. 10, p. 1295-1306, 2001.
- SOLANO, F. Photoprotection and skin pigmentation: Melanin-related molecules and some other new agents obtained from natural sources. **Molecules**, v. 25, n. 7, p. 1537, 2020.
- SREEDHAR, A.; LI, J.; ZHAO, Y. Next-gen therapeutics for skin cancer: Nutraceuticals. **Nutrition and cancer**, v. 70, n. 5, p. 697-709, 2018.
- STRASHILOV, S.; YORDANOV, A. Aetiology and pathogenesis of cutaneous melanoma: current concepts and advances. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 12, p. 6395, 2021.
- STRICKLAND, L. R. *et al.* Targeting drivers of melanoma with synthetic small molecules and phytochemicals. **Cancer letters**, v. 359, n. 1, p. 20-35, 2015.
- TABOLACCI, C. *et al.* Phytochemicals as immunomodulatory agents in melanoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2657, 2023.
- TEIXIDO, C. *et al.* Molecular markers and targets in melanoma. **Cells**, v. 10, n. 9, p. 2320, 2021.

VILLANI, A. *et al.* Management of advanced invasive melanoma: new strategies. **Advances in Therapy**, v. 40, n. 8, p. 3381-3394, 2023.

WANG, J.-J.; LEI, K.-F.; HAN, F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 12, 2018.

WATSON, M.; HOLMAN, D. M.; MAGUIRE-EISEN, M. Ultraviolet radiation exposure and its impact on skin cancer risk. In: **Seminars in oncology nursing**, v. 32, n. 10, p. 241-254, 2016.

WU, S. *et al.* Caffeine intake, coffee consumption, and risk of cutaneous malignant melanoma. **Epidemiology**, v. 26, n. 6, p. 898-908, 2015.

CAPÍTULO II

(Artigo Científico a ser submetido no periódico Tumori Journal - ISSN- 0300-8916)

ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS SOBRE A BIOATIVIDADE DA CAFEÍNA NO MELANOMA CUTÂNEO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Introdução: O melanoma cutâneo é considerado um dos cânceres mais letais da atualidade. Descobertas científicas sugerem que a cafeína pode desempenhar um papel significativo na redução do risco de desenvolvimento do melanoma e na modulação de sua progressão. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo, levantar evidências sobre o potencial terapêutico da cafeína no MC, buscando compreender seus mecanismos de ação.

Métodos: O presente estudo abrangeu estudos *in silico*, *in vitro* e *in vivo* disponíveis nas bases de dados BVS, ScienceDirect, Scielo e Pubmed, utilizando os descritores “cafeína” e “melanoma”, selecionando publicações dos últimos dez anos (2014-2024).

Resultados: A cafeína apresentou fortes evidências de seu potencial anticarcinogênico, antioxidante, antiproliferativo e imunomodulador no MC, com atuação em rotas metabólicas, especialmente no bloqueio dos receptores A2A.

Conclusão: A cafeína mostrou evidências significativas sobre o seu potencial anticarcinogênico. Por outro lado, em ensaios *in vitro* e *in vivo*, não apresentou qualquer evidência de toxicidade para células saudáveis.

Palavras-chave: Cafeína; Melanoma Maligno Cutâneo; Fitoquímico; Imunomodulação; Antineoplásicos Fitogênicos.

INTRODUÇÃO

O câncer de pele está entre os cânceres mais comuns da presente década.¹ Em ordem de incidência, os tipos de câncer de pele mais frequentes são o Carcinoma Basocelular (CBC), o Carcinoma Espinocelular (CEC) e o Melanoma Cutâneo (MC). Apesar de o melanoma ser o menos comum entre os três, é o que apresenta maior índice de mortalidade e se desenvolve quando células denominadas melanócitos crescem anormalmente na camada basal da epiderme.^{2,3}

O MC pode afetar qualquer região do corpo humano, mas geralmente surge em regiões com maior exposição aos raios solares, como rosto, lábios, pescoço, mãos e outros. Este câncer apresenta forte tendência para sofrer metástase precoce e relação com uma taxa elevada de mortalidade. Sendo assim, se mostra importante o surgimento de novas abordagens preventivas e terapêuticas para essa patologia.^{4,5}

Mesmo que os conhecimentos sobre aspectos biológicos, patogênicos e terapêuticos do MC sejam vastos, é imprescindível que se obtenha um conhecimento amplo sobre o papel dos compostos dietéticos nesse tipo de câncer.⁶ Dessa forma, a cafeína vem sendo alvo de estudos que buscam analisar sua relação com o melanoma, onde, evidências científicas apontam sua associação com a diminuição do risco de MC.^{7,8,9}

Caracterizada por ser um composto alcalóide xantina, a cafeína é consumida diariamente pelos humanos pois está presente em muitas bebidas regulares, como café, chá e cola, e também alguns medicamentos, sendo usualmente consumida por sua propriedade estimulante.^{10,11} Entretanto, estudos também têm mostrado sua relação com a alteração do redox celular e diminuição da inflamação, devido suas ações antioxidantes e anti-inflamatórias.^{12, 13}

Considerando os perigos e agravantes do MC e sua importância no universo das neoplasias malignas, bem como o potencial papel benéfico que a cafeína pode desempenhar na prevenção e tratamento da doença. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo, levantar evidências sobre o potencial terapêutico da cafeína no MC, buscando compreender seus mecanismos de ação.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos *in silico*, de intervenção experimental (*in vitro e in vivo*) e ensaios clínicos. Com protocolo registrado na Plataforma PROSPERO do National Institute for Health Research (NIHR), sob registro CRD42024534741.

O presente estudo foi composto por seis etapas, sendo elas: 1º identificação da temática, 2º definição dos critérios de inclusão e exclusão, 3º seleção dos estudos, 4º categorização dos estudos, 5º análise e interpretação dos resultados e 6º apresentação da revisão.¹⁴

Para definição da temática, tomou-se a estratégia PICO para elaborar a questão norteadora desta revisão: “Quais os benefícios e as vias metabólicas da cafeína na prevenção e tratamento do melanoma cutâneo?”, processo este, disposto na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios PICO para inclusão dos estudos.

ABREVIACÃO	DEFINIÇÕES	PERGUNTA AO COMPONENTE
P	População	Células cancerígenas de MC

I	Intervenção	Suplementação com cafeína
C	Comparação	A não suplementação com cafeína
O	Desfecho	Melhora do quadro de células cancerígenas de MC
S	Tipos de estudo	<i>In silico, in vitro, in vivo</i> e ensaios clínicos

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

A busca sistemática foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed, SciELO, BVS e ScienceDirect, tendo como critérios de inclusão: estudos sobre o papel da cafeína na prevenção e intervenção do melanoma cutâneo; pesquisas originais, realizadas em todo o mundo, disponíveis nos idiomas inglês, espanhol ou português; publicações dos últimos dez anos (2014-2024).

A estratégia de busca teve como base os descritores “cafeína” e “melanoma”, ambos cadastrados nas plataformas DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), combinados através do operador booleano “AND”.

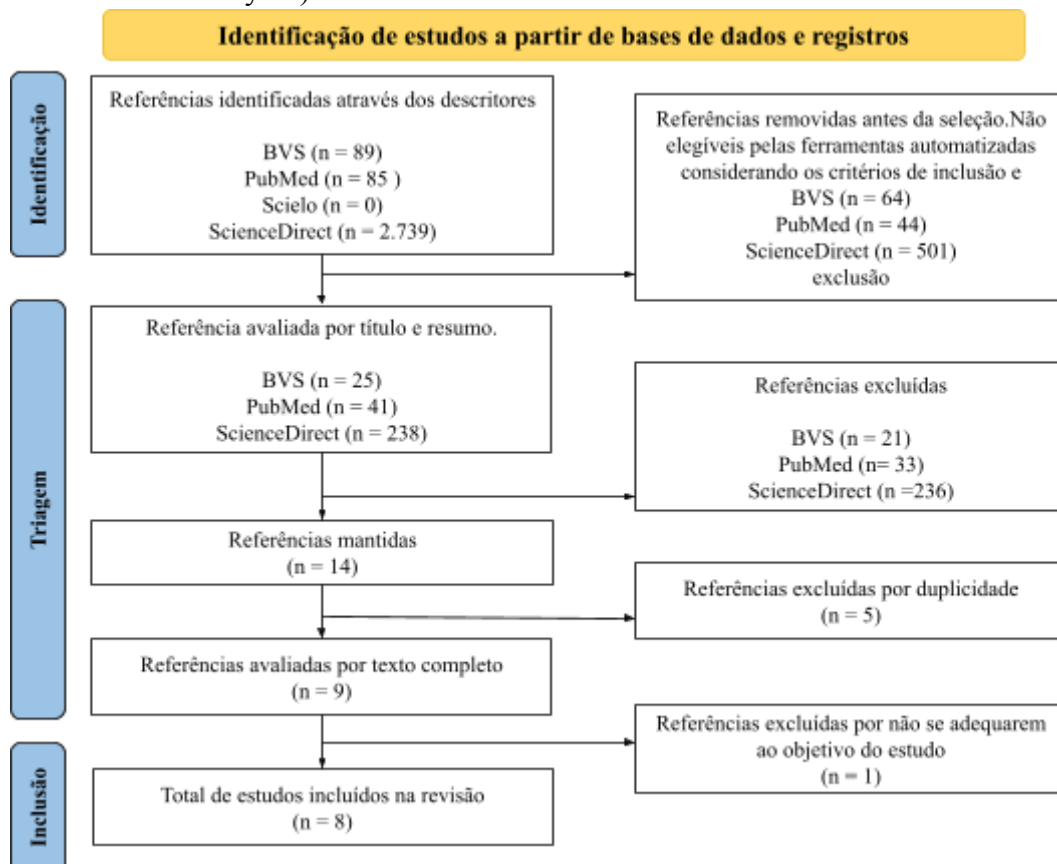
A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes (B e L) por meio da leitura do título e resumo, excluindo aqueles considerados irrelevantes e que não se enquadram nos critérios de inclusão, realizando-se o mesmo procedimento na leitura do texto completo. Desacordos entre os revisores foram resolvidos por um terceiro pesquisador (S).

Vale ressaltar, que as recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses) foram adotadas neste estudo.¹⁵

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca inicial foram encontrados um total de 2.913 artigos nas bases de dados (89 na BVS, 85 na PubMed, 2739 na ScienceDirect e 0 na Scielo), no entanto, após triagem PRISMA, apenas 8 destes foram eleitos e utilizados no estudo, sendo 2 *in silico* e *in vitro*, 3 *in vitro* e 3 *in silico*. Os artigos incluídos foram publicados entre os anos de 2015 a 2024, e todos relataram sobre o potencial bioativo e os mecanismos biológicos da cafeína no melanoma (Figura 01).

Figura 01. Fluxograma de triagem PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

Por meio da análise dos estudos selecionados foi possível ter uma visão sobre o efeito e as rotas metabólicas da cafeína frente ao MC. Assim, no Quadro 1, estão dispostos os artigos que compuseram esta revisão, com suas respectivas características: tipo de estudo, linhagem celular/modelo animal, dosagem experimental da cafeína, rota metabólica, resultados de interesse e referência.

Quadro 1. Extração de dados relevantes dos estudos selecionados.

Tipo de Estudo	Linhagem Celular/ modelo animal	Dosagem da cafeína	Rota Metabólica	Resultado de interesse	Referência
<i>In silico</i> <i>In vitro</i>	-	15, 62, 31, 25, 62, 5, 125, 250 e 500 mM. (referente às modificações)	Os conjugados híbridos denominados 12i, 12j e 12k apresentam efeitos de inibição aparentes na linhagem celular A-375. 12j e 12k possuem fortes afinidades de ligação às enzimas B-Raf quinase e hDHFR, respectivamente. A viabilidade mais baixa foi relacionado a 12i–12k.	12j e 12k apresentam propriedades anticâncer e podem ser considerados como futuros candidatos a medicamentos.	Soltani Rad <i>et al.</i> , 2023

<i>In silico</i> <i>In vitro</i>	Células iniciadoras de melanoma humano (MICs)	0,5, 1 e 2 mM	A cafeína promove um aumento de melanina alcançado pelo envolvimento da enzima biossintética Tirosinase (TYR).	A cafeína inibiu a proliferação e a formação de esferóides dos MICs com mutações BRAF, bem como reduziu a secreção de IL-1 β , IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β e RANTES, mostrando uma ação imunomoduladora no melanoma.	Tabolacci <i>et al.</i> , 2021
<i>In vitro</i>	Células de melanoma melanótico (COLO829) e amelanótico (C32), bem como melanócitos humanos normais	0,01 a 1,0	A cafeína induz uma depleção nos níveis de tióis intracelulares, principalmente a glutathiona (GSH).	A capacidade da cafeína de induzir redução da depleção de tióis e efeito pró-apoptótico em células de melanoma.	Wrześniok <i>et al.</i> , 2018
<i>In vitro</i>	Células de melanoma SK-MEL-28 e células não tumorais CCD-1059sk	0,5 mM, 1,0 mM, 2,0 mM, 4,0 mM e 6,0	A cafeína regula negativamente a expressão de CD39 e CD73 e a hidrólise de ATP, ADP e AMP, resultando em um deslocamento do eixo CD39/CD73 em direção a um aumento no ATP extracelular.	A cafeína reduziu a viabilidade, induziu a apoptose, inibiu a migração, induziu o estresse oxidativo e modulou os componentes do sistema purinérgico em células de melanoma testadas, especificamente no eixo CD39/CD73.	Manica <i>et al.</i> , 2024
<i>In vitro</i>	Células de melanoma murino B16F10	5, 10, 20 ou 40 μ M	A cafeína pode induzir a fosforilação e aumentar a expressão de proteínas envolvidas na parada do ciclo celular e na apoptose, como p53 (Ser15), p21Cip1/Waf, e proteína Bax.	O efeito citotóxico do medicamento foi potencializado por todas as concentrações testadas de cafeína, de forma dose-dependente. Sugerindo que a cafeína induz adaptações celulares em células viáveis responsáveis pelo efeito potencializador.	Fagundes <i>et al.</i> , 2022
<i>In vivo</i>	Camundongos selvagens ICR e C57BL/6J	(0,1% peso/volume à vontade)	Modula o sistema purinérgico por meio da inibição da via do receptor de adenosina-A2A.	Os ratos tratados com cafeína foram resistentes ao crescimento do tumor e apresentaram níveis elevados de IFN- γ , IL-6, MCP-1, TNF- α e IL-10.	Eini <i>et al.</i> , 2015
<i>In vivo</i>	Camundongos C57BL/6J e camundongos albinos fêmeas adultas	(0,08% peso/volume , diariamente)	Bloqueio combinado da via do receptor PD1 e adenosina-A2A aumentou a infiltração da população total de linfócitos T.	A terapia combinada desencadeou redução no crescimento do tumor, bem como aumento na infiltração de linfócitos T, TCD4, TCD8 e dos níveis intratumorais de TNF- α e IFN- γ . Além disso, causou diminuição na secreção de TCD4+CD25+.	Tej, Neogi, Nayak, 2019
<i>In vivo</i>	Camundongos C57BL/6J fêmeas	(0,8% peso/volume , diariamente)	Indução aumentada de Morte Celular Imunogênica (MCI) pela cafeína e subsequente infiltração de células T pela terapia combinada.	Tanto a monoterapia com cafeína quanto com doxorrubicina apresentaram efeitos positivos. Entretanto, a terapia combinada se	Yerragopu, Vellapandia, 2023

	adultas e camundongos albinos fêmeas adultas			mostrou mais eficaz por meio da redução no crescimento do tumor e aumento na infiltração de linfócitos TCD4, TCD8 e nos níveis intratumorais de calreticulina e HMGB1.	
--	--	--	--	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

O papel da cafeína aplicada ao câncer vem ganhando visibilidade especialmente nos últimos anos. Dessa forma, em estudo desenvolvido por Rad *et al.*¹⁶ observou, por meio de um ensaio *in silico* e *in vitro*, que principalmente os conjugados híbridos derivados da cafeína denominados 12i, 12j e 12k apresentaram efeitos de inibição no crescimento e toxicidade mais forte que o medicamento de referência Metotrexato. Entretanto, apenas 12j e 12k mostraram fortes afinidades de ligação às enzimas B-RAF quinase e human dihydrofolate reductase (hDHFR), respectivamente, indicando propriedades farmacocinéticas e físico-químicas desses conjugados da cafeína favoráveis ao tratamento do melanoma, uma vez que tais enzimas estão relacionadas, respectivamente, com a proliferação e replicação desregulada no MC. Tais conjugados híbridos unem a estrutura base da cafeína com grupos funcionais derivados de triazol e piperazina resultando em quatro frações, sendo elas o 8-cafeinil, piperazinil, 1,2,3-triazolil e substituintes alquil.

No estudo de Wrześniok *et al.*¹⁷ a cafeína, nas concentrações de 0,1 e 1,0 $\mu\text{mol/ml}$ reduziu a viabilidade celular em ambas as linhagens celulares de melanoma. Além disso, induziu uma depleção nos níveis de tióis intracelulares, principalmente a glutathione (GSH) nas células de melanoma estudadas. A diminuição GSH reduz a capacidade das células cancerígenas de se protegerem contra o estresse oxidativo, favorecendo o dano celular e podendo levar à morte celular programada. Vale ressaltar que os resultados encontrados no estudo não foram observados nos melanócitos normais, sugerindo que a cafeína pode exercer um efeito antitumoral seletivo.

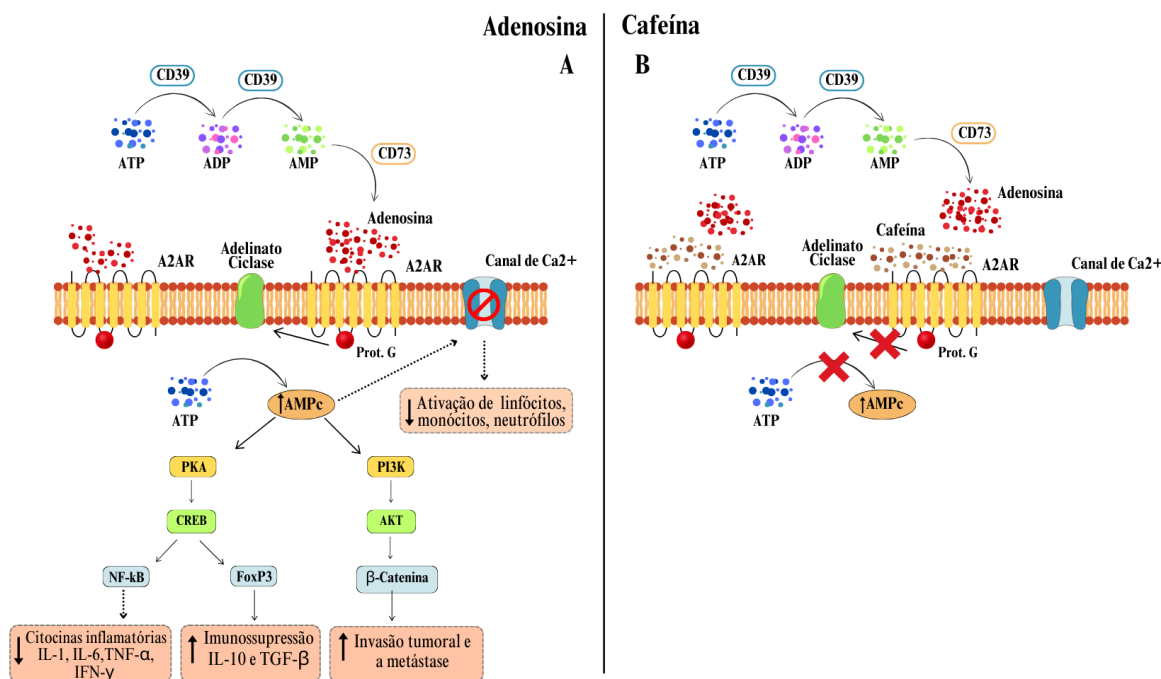
Outro estudo *in vitro* observou que a cafeína nas concentrações de 0,5 mM, 1,0 mM, 2,0 mM, 4,0 mM e 6,0 mM, não apresentou um efeito citotóxico na viabilidade dos modelos de células não tumorais testados. Por outro lado, este composto ocasionou uma redução significativa na viabilidade celular, inibiu a migração de células metastáticas e induziu a apoptose das células de melanoma. Ademais, a cafeína diminuiu fortemente a expressão das enzimas CD39 e CD73 e, conseqüentemente, a atividade enzimática na hidrólise de nucleotídeos, especialmente o ATP. No melanoma, uma elevada quantidade de ATP pode

causar à morte celular ao ativar os receptores que estão envolvidos na sinalização de vias de crescimento celular como os receptores P2X7.¹⁸

Uma preocupação importante no desenvolvimento de terapias anticâncer é que, além de bloquear a hidrólise do ATP, seria necessário bloquear os receptores de adenosina, principalmente o A2A, para uma resposta completa.¹⁹ Nesse contexto, Eini *et al.*²⁰ demonstraram que os ratos tratados com cafeína na concentração de 0,1% peso/volume à vontade, foram notavelmente resistentes ao crescimento do tumor B16. Resultado este, associado ao antagonismo do receptor de adenosina, A2AR, que promoveu uma resposta imune antitumoral durante o início do tumor, tornando a cafeína uma xantina promissora no tratamento do MC.

Os receptores de adenosina são a classe P1 de receptores purinérgicos que são acoplados à proteína G. Existem 4 subtipos de receptores de adenosina, onde, o A2AR possui uma forte afinidade por este ligante, que tem como principal via de produção a sequencial hidrolização do ATP pelas enzimas CD39 e CD73. A ligação da adenosina ao A2AR aumenta as concentrações de AMPc, ativando a proteína quinase A (PKA) e a proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), a ativação de CREB pode inibir a via de sinalização NF- κ B, reduzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ e promover imunossupressão pelo aumento da expressão da proteína forkhead box 3 (Foxp3) de células Treg e aumento das citocinas inibitórias IL-10 e TGF- β . Além disso, o AMPc elevado pode elevar a invasão tumoral e a metástase, por meio das vias PI3K/AKT e Wnt/ β -Catenina, bem como bloquear os canais de Ca²⁺, desempenhando, assim, papel na imunossupressão, promoção da invasão tumoral e consequente progressão da doença.²¹ Nessa perspectiva, tanto a adenosina quanto a cafeína possuem estruturas semelhantes, com base purina, permitindo que a cafeína se ligue aos receptores de adenosina, tornando-a um antagonista competitivo da adenosina.²² Sendo assim, ao se ligar e bloquear o receptor A2A, a cafeína impede a ligação da adenosina, podendo neutralizar os efeitos imunossupressores da via (Figura 02).

Figura 02: Representação esquemática das vias de sinalização de adenosina/A2AR na regulação imunológica (A) e ação da cafeína no bloqueio do receptor A2AR (B).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

Os agentes quimioterápicos são fundamentais na terapia anticâncer, e a dacarbazina é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento do MC. No entanto, devido às baixas taxas de eficácia, muitas vezes observadas na monoterapia, a combinação de tratamentos se torna uma estratégia promissora. Nesse sentido, por meio de análises *in vitro* a cafeína, principalmente nas dosagens de 10 e 20 μ M, exerceu efeitos antitumorais sinérgicos quando associada a dacarbazina, potencializando os efeitos citotóxicos induzidos pelo medicamento através do aumento da sua biotransformação, apoptose, dano ao DNA e níveis de malondialdeído. Além disso, a cafeína diminuiu a marcação nuclear de Ki67 e fosforilação de ERK1/2 e aumentou a expressão de proteínas envolvidas na parada do ciclo celular e na apoptose, como p53 (Ser15), p21^{Cip1/Waf}, e proteína Bax, apresentando um potencial efeito antiproliferativo.²⁴

A terapia combinada também se mostrou benéfica por meio da utilização da cafeína com o medicamento mAb anti-PD1. No estudo *in vivo* conduzido por Tej; Neogi; Nayak,²⁴ a eficácia da terapia combinada com mAb anti-PD1 (100 μ g, duas vezes por semana) e cafeína (0,08% peso/volume, diariamente) ocorreu através de uma diminuição significativa no crescimento do tumor em comparação ao grupo controle, sendo esta associada ao bloqueio combinado da via do receptor PD1 e adenosina-A2A, que resultou em uma menor infiltração

de linfócitos T CD4+CD25+ regulatórias nos tumores permitindo a indução e proliferação de células T citotóxicas responsáveis pela secreção de citocinas como IL-2, TNF- α e IFN- γ ou perforinas e granzimas que destroem as células tumorais, ou por meio da indução de apoptose.

Resultados semelhantes também foram obtidos por Yerragopu, Vellapandia,²⁵ que por meio de um estudo *in vivo* observaram que a combinação de cafeína (0,8% p/v, diariamente) e doxorrubicina (2 mg/kg, uma vez por semana), se mostrou eficaz pois inibiu significativamente o crescimento de tumores de melanoma. Ademais, o tratamento com a combinação induziu a Morte Celular Imunogênica (MCI) e desencadeou uma infiltração de células T efetoras e células T citotóxicas, além de ter aumentado os níveis de padrões moleculares associados a danos, como calreticulina e HMGB1. Dessa forma, a cafeína parece promover a infiltração de células T através do bloqueio da via do receptor de adenosina-A2A que auxilia na promoção da MCI.

Por fim, o estudo realizado por Tabolacci *et al.*²⁶ observou que o tratamento das células iniciadoras de melanoma humano (MICs) realizado com concentrações aumentadas de cafeína (2 mM) apresentou efeitos antiproliferativos em modelos *in vitro* de MICs com mutação BRAF através do aumento na produção de melanina pela ação da enzima biossintética chave Tirosinase (TYR). Tal aumento também resultou em uma diminuição na secreção de citocinas IL-1 β , IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β e RANTES, mostrando um papel crucial da cafeína na imunomodulação no crescimento e evolução do MC.

Entre as fortalezas do presente estudo, destaca-se o rigor metodológico e a inclusão de um número significativo de estudos *in silico*, *in vitro* e *in vivo*, conferindo robustez às análises, consolidando o trabalho como uma contribuição valiosa para o tema. Por outro lado, uma limitação importante é a ausência de estudos clínicos randomizados sobre o tema, o que reflete a indisponibilidade de tais dados na literatura até o momento.

CONCLUSÃO

A cafeína mostrou evidências significativas sobre o seu potencial anticarcinogênico, além de ações antioxidantes, antiproliferativas e imunomoduladoras no MC. Por outro lado, com base em ensaios *in vitro* e *in vivo*, a cafeína não apresentou qualquer evidência de toxicidade para células saudáveis.

Embora os estudos tenham testado uma ampla gama de concentração, todos os resultados mostraram efeitos anticarcinogênicos positivos, com a eficácia dependendo tanto da concentração quanto do tempo de exposição.

Em muitos estudos ficaram evidentes possíveis rotas metabólicas de atuação da cafeína na oncogênese, sendo o bloqueio dos receptores A2A a rota mais citada. Assim, dispondo subsídio para futuros estudos experimentais e ensaios clínicos que investiguem não apenas seu papel isolado, mas também suas possíveis sinergias ou interações com terapias antineoplásicas convencionais, visando otimizar os resultados terapêuticos contribuindo para a elucidação do metabolismo deste fitoativo no tratamento do MC.

REFERÊNCIAS

1. FERLAY, J, Evik M, Laversanne M. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today, <https://gco.iarc.who.int/today/en> (2024, acessado em 27 de janeiro 2025).
2. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy. *Int J Oncol* 2018; 52: 1071-1080.
3. Watson M, Holman DM, Maguire-Eisen M. Ultraviolet radiation exposure and its impact on skin cancer risk. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32:241-254.
4. Dildar M, Akram S, Irfan M, et al. Skin cancer detection: a review using deep learning techniques. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 5479.
5. Villani A, Scalvenzi M, Micali G, et al. Management of advanced invasive melanoma: new strategies. *Adv Ther* 2023; 40: 3381-3394.
6. Dong Y, Wei J, F Yang, et al. Nutrient-based approaches for melanoma: prevention and therapeutic insights. *Nutrients* 2023; 15: 4483.
7. Caini S, G Masala, C Saieva, et al. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of non-melanoma skin cancer: a review of the literature and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2017; 56: 1-12.
8. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 :dju421.
9. Wu S, J Han, S Fengju, et al. Caffeine intake, coffee consumption, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 445-452.
10. Barcelos RP, Lima FD, Carvalho NR, et al. Caffeine effects on systemic metabolism, oxidative-inflammatory pathways, and exercise performance. *Nutr Res* 2020; 80: 1-17.
11. Paiva M, S Yumeen, BJ Kahn, et al. Coffee, citrus, and alcohol: a review of what we drink and how it may affect our risk for skin cancer. *Yale J Biol Med* 2023; 96: 205.
12. Cao C, Loewenstein DA, Lin X, et al. High blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. *J Alzheimers Dis* 2012; 30: 559-572.

13. Cunha RA, Agostinho PM. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: S95-S116.
14. Botelho LLR, Cunha CCA e Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gest Soc* 2011; 5: 121-136.
15. Welcome to the NEW Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website. PRISMA, <https://www.prisma-statement.org/> (2020, acessado em 02 de abril).
16. Rad MNS, Behrouz S, Charbaghi M, et al. Design, synthesis, anticancer and in silico assessment of 8-caffeinylyl-triazolylmethoxy hybrid conjugates. *RSC Adv* 2023; 13: 3056-3070.
17. Wrześniok D, Rzepka Z, Respondek M, et al. Caffeine modulates growth and vitality of human melanotic COLO829 and amelanotic C32 melanoma cells: preliminary findings. *Food Chem Toxicol* 2018; 120: 566-570.
18. Manica D, Da Silva GB, De Lima J. Caffeine reduces viability, induces apoptosis, inhibits migration and modulates the CD39/CD73 axis in metastatic cutaneous melanoma cells. *Purinergic Signal* 2024; 20: 385-397.
19. Kepp O, Bezu L, Yamazaki T, Di Virgilio F, Smyth MJ, Kroemer G. ATP and cancer immunosurveillance. *EMBO J* 2021; 40: e108130.
20. Eini H, Frishman V, Yulzari R, et al. Caffeine promotes anti-tumor immune response during tumor initiation: involvement of the adenosine A2A receptor. *Biochem Pharmacol* 2015; 98: 110-118.
21. Ye H, Zhao J, Xu X. Role of adenosine A2A receptor in cancers and autoimmune diseases. *Immun Inflamm Dis* 2023; 11: e826
22. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23: 272-290.
23. Fagundes TR, Madeira TB, Melo GP, et al. Caffeine improves the cytotoxic effect of dacarbazine on B16F10 murine melanoma cells. *Bioorg Chem* 2022; 120: 105576.
24. Tej GNVC, Neogi K, Nayak PK. Caffeine-enhanced anti-tumor activity of anti-PD1 monoclonal antibody. *Int Immunopharmacol* 2019; 77: 106002.
25. Yerragopu AK, Vellapandian C. Chemoimmunotherapy with doxorubicin and caffeine combination enhanced ICD induction and T-cell infiltration in B16F10 melanoma tumors. *J Biochem Mol Toxicol* 2023; 37: e23327.
26. Tabolacci C, Cordella M, Rossi S, et al. Targeting melanoma-initiating cells by caffeine: in silico and in vitro approaches. *Molecules* 2021; 26: 3619.

Anexo A - Normas da Revista

Seu artigo deve estar dentro do escopo do periódico e ter qualidade suficiente. Caso contrário, ele não será revisado. Leia os Objetivos e Escopo do periódico para ver se seu artigo é apropriado.

O manuscrito deve ser seu trabalho original, você deve ter os direitos sobre o trabalho e deve ter obtido e ser capaz de fornecer todas as permissões necessárias para a reprodução de quaisquer obras protegidas por direitos autorais que não sejam de sua propriedade, incluindo figuras, ilustrações, tabelas, citações longas ou outro material publicado anteriormente em outro lugar.

Tipos de artigos

Visite o Sage Journal Author Gateway para obter [orientações sobre como produzir resumos visuais e/ou em vídeo](#).

Artigos de pesquisa originais

Manuscritos inéditos, descrevendo investigações clínicas, pré-clínicas, epidemiológicas, ensaios clínicos, observações clínicas e outras investigações relevantes baseadas em séries sólidas de pacientes, métodos analíticos validados e avaliação estatística apropriada.

Artigos de pesquisa originais devem ser estruturados da seguinte forma: Introdução (declarando claramente um objetivo ou hipótese), Métodos (descrevendo o desenho do estudo e os métodos aplicados, incluindo o cenário e as datas do estudo, pacientes ou participantes com critérios de inclusão e exclusão e/ou taxas de participação ou resposta, ou fontes de dados, e como estes foram selecionados para o estudo), Resultados (descrevendo os resultados do estudo em contexto com a literatura publicada e abordando as limitações do estudo) e Discussão (abordando as implicações relevantes para a prática clínica ou política de saúde). Um resumo estruturado é obrigatório.

O Tumori Journal incentiva os autores a enviar um resumo visual junto com seu manuscrito de pesquisa original. O arquivo para o resumo visual deve ser carregado como material suplementar ao enviar um artigo. Os autores podem usar seu próprio modelo ou qualquer um dos modelos fornecidos aqui: [TMJ Visual Abstract Template 1](#) e aqui: [TMJ Visual Abstract Template 2](#).

O resumo visual deve promover o conteúdo do artigo, fornecendo ao leitor uma rápida compreensão de sua mensagem e da área de pesquisa na qual o estudo se concentra. O resumo

visual incentiva a disseminação e o compartilhamento do artigo por meio de mídias sociais, fomentando o debate científico.

Os resumos visuais enviados junto com o manuscrito estarão sujeitos à revisão por pares.

Palavras: máx. 3000 (excluindo figuras e tabelas)

Figuras/Tabelas: máx. 6

Referências: máx. 50

Formatando seu manuscrito

Tipos de arquivo aceitos

O formato preferido para seu manuscrito é Word. Você não precisa seguir um modelo, mas certifique-se de que seus níveis de título sejam claros e as seções claramente definidas.

Os arquivos LaTeX também são aceitos. Um modelo LaTeX está disponível no [Sage Journal Author Gateway](#).

O título do seu artigo, palavras-chave e resumo contribuem para sua posição nos resultados do mecanismo de busca, afetando diretamente o número de pessoas que veem seu trabalho. Para detalhes sobre o que você pode fazer para influenciar isso, visite [Como ajudar os leitores a encontrar seu artigo online](#).

Título

O título do seu manuscrito deve ser conciso, descritivo, inequívoco, preciso e refletir o conteúdo preciso do manuscrito. Um título descritivo que inclua o tópico do manuscrito torna um artigo mais fácil de encontrar nos principais serviços de indexação.

Resumo

Inclua um resumo estruturado de 150-200 palavras entre o título e o corpo principal do seu manuscrito que declare concisamente o propósito da pesquisa, principais descobertas e conclusões. Se sua pesquisa incluir ensaios clínicos, o nome e a URL do registro do ensaio, e o número de registro devem ser incluídos no final do resumo. Submissões que não atenderem a esse requisito não serão consideradas.

O Tumori Journal incentiva os autores a enviar um resumo visual junto com seu manuscrito de pesquisa original. O arquivo para o resumo visual deve ser carregado como material suplementar ao enviar um artigo. Os autores podem usar seu próprio modelo ou qualquer um dos modelos fornecidos aqui: [TMJ_Visual Abstract Template 1](#) e aqui: [TMJ_Visual Abstract Template 2](#).

O resumo visual deve promover o conteúdo do artigo, fornecendo ao leitor uma rápida compreensão de sua mensagem e da área de pesquisa na qual o estudo se concentra. O resumo visual incentiva a disseminação e o compartilhamento do artigo por meio de mídias sociais, fomentando o debate científico.

Os resumos visuais enviados junto com o manuscrito estarão sujeitos à revisão por pares.

Para ensaios clínicos, o nome e a URL do registro do ensaio, bem como o número de registro, devem ser incluídos no final do resumo.

Este periódico inclui resumos em vídeo. Para mais informações sobre como preparar um resumo em linguagem simples, [consulte esta página](#).

Palavras-chave

Por favor, inclua no mínimo 5 palavras-chave, listadas após o resumo. As palavras-chave devem ser o mais específicas possível para o tópico de pesquisa.

Arte, figuras e outros gráficos

Para obter orientação sobre a preparação de ilustrações, imagens e gráficos em formato eletrônico, leia [as diretrizes de arte](#) da Sage.

As figuras fornecidas em cores aparecerão em cores on-line, independentemente de essas ilustrações serem ou não reproduzidas em cores na versão impressa. Se você solicitou reprodução em cores na versão impressa, informaremos os custos no recebimento do seu artigo aceito.

Por favor, certifique-se de ter obtido qualquer permissão necessária dos detentores de direitos autorais para reproduzir quaisquer ilustrações, tabelas, figuras ou citações longas publicadas anteriormente em outro lugar. Para mais informações, incluindo orientação sobre tratamento justo para críticas e revisões, por favor, veja a [página de Perguntas Frequentes](#) no Sage Journal Author Gateway.

Página de título

Para garantir uma revisão por pares justa e anônima, seu manuscrito deve ser totalmente anonimizado. Certifique-se de que qualquer informação de identificação seja removida do documento principal do manuscrito e incluída na Página de Título. Não inclua nenhum nome de autor no nome do arquivo do manuscrito e remova nomes dos cabeçalhos e rodapés. Esta versão do manuscrito será enviada aos revisores por pares. A Página de Título não será enviada aos revisores por pares. Consulte o Sage Journal Author Gateway para [obter orientações detalhadas sobre como fazer uma submissão anônima](#).

A página de título deve incluir:

- Título do artigo
- A lista completa de autores, incluindo nomes e afiliações de cada um
 - A afiliação listada deve ser a instituição onde a pesquisa foi conduzida . Se um autor mudou para uma nova instituição desde a conclusão da pesquisa, a nova afiliação pode ser incluída em uma nota no final do manuscrito – indique isso na página de título.
 - Todas as pessoas elegíveis para autoria devem ser incluídas no momento do envio (consulte a seção de autoria para obter mais informações) .
- Informações de contato do autor correspondente: nome, endereço institucional, telefone, e-mail
- Seção de agradecimentos
- Declaração de conflito de interesses
- Declaração de financiamento
- Aprovação ética e declarações de consentimento informado
- Declaração de disponibilidade de dados
- Qualquer outra informação de identificação relacionada aos autores e/ou suas instituições, financiadores, comitês de aprovação, etc., que possa comprometer o anonimato.

Agradecimentos

Se você estiver incluindo uma seção de Agradecimentos, isso será publicado no final do seu artigo. A seção de Agradecimentos deve incluir todos os contribuidores que não atendem aos critérios de autoria. De acordo com as recomendações do ICMJE , é uma prática recomendada obter o consentimento de contribuidores não autores que você está reconhecendo em seu manuscrito.

Assistência de escrita e submissões de terceiros: se você recebeu qualquer assistência de escrita ou edição de um terceiro, por exemplo, uma empresa de comunicação especializada, isso deve ser claramente declarado na seção Agradecimentos e na carta de apresentação. Consulte o Sage Author Gateway para saber quais informações incluir na sua seção Agradecimentos. Se sua submissão estiver sendo feita em seu nome por alguém que não está listado como autor, por exemplo, o terceiro que forneceu assistência de escrita/edição, você deve declarar isso nos Agradecimentos e também na sua carta de apresentação. Observe que o

editor do periódico reserva-se o direito de não considerar submissões feitas por terceiros em vez dos próprios autores.

Declarações e declarações

Por favor, inclua uma seção com o título 'Declarações e Afirmações' no final do seu artigo submetido, após a seção Agradecimentos [e seção Contribuições do Autor, se aplicável] incluindo cada um dos subtítulos listados abaixo. Se uma declaração não for aplicável ao seu envio, você ainda deve incluir o título e declarar 'Não aplicável' abaixo. Por favor, note que você pode ser solicitado a justificar por que uma declaração não foi aplicável ao seu envio pelo Editorial Office.

Considerações éticas

Por favor, inclua suas declarações de aprovação ética sob este título, mesmo que você já tenha incluído informações de aprovação ética em sua seção de métodos. Se a aprovação ética não foi necessária, você precisa declarar isso explicitamente. Você pode encontrar informações sobre o que dizer em suas declarações éticas, bem como declarações de exemplo em nossa [página de Políticas de integridade de pesquisa e ética de publicação](#).

Todos os artigos que relatam estudos envolvendo participantes humanos, dados humanos ou tecido humano devem declarar que o Comitê de Ética ou Conselho de Revisão Institucional relevante aprovou o estudo, ou dispensou a exigência de aprovação, fornecendo o nome completo e a instituição do comitê de revisão, além do número de aprovação. Se aplicável, inclua também essas informações na seção Métodos do seu manuscrito.

Consentimento para participar

Por favor, inclua qualquer informação de consentimento do participante sob este título e declare se o consentimento informado para participar foi escrito ou verbal. Se o requisito de consentimento informado para participar foi dispensado pelo Comitê de Ética ou Conselho de Revisão Institucional relevante (ou seja, onde foi considerado que o consentimento seria impossível ou impraticável de obter), por favor, declare isso. Se isso não for aplicável ao seu manuscrito, por favor, declare 'Não aplicável' nesta seção. Mais informações e declarações de exemplo podem ser encontradas em nossa [página de Políticas de integridade de pesquisa e ética de publicação](#).

Consentimento para publicação

Submissões contendo quaisquer dados de uma pessoa individual (incluindo detalhes individuais, imagens ou vídeos) devem incluir uma declaração confirmando que o consentimento informado para publicação foi fornecido pelo(s) participante(s) ou um representante legalmente autorizado. Detalhes de identificação não essenciais devem ser omitidos. Não envie o consentimento informado por escrito real do participante com seu artigo, pois isso por si só viola a confidencialidade do paciente. O Journal solicita que você nos confirme, por escrito, que obteve o consentimento informado por escrito para publicar, mas o consentimento por escrito em si deve ser mantido pelos próprios autores/pesquisadores, por exemplo, no prontuário hospitalar de um paciente. A carta de confirmação pode ser carregada com sua submissão como um arquivo separado, além da declaração confirmando que o consentimento para publicação foi obtido dentro do texto do manuscrito. Se isso não for aplicável ao seu manuscrito, declare "Não aplicável" nesta seção.

Declaração de conflito de interesses

O periódico exige uma declaração de conflitos de interesses de todos os autores para que uma declaração possa ser incluída em seu artigo. Para orientação sobre declarações de conflito de interesses, consulte nossa [política sobre declarações de conflito de interesses](#) e as [recomendações do ICMJE](#).

Se não houver conflito, sua declaração deve ser: 'O(s) autor(es) declarou(aram) não haver potenciais conflitos de interesse com relação à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo'.

Declaração de financiamento

Todos os artigos precisam incluir uma declaração de financiamento, sob um título separado, mesmo que você não tenha recebido financiamento. Você encontrará orientação e exemplos em nossa página [de Financiamento](#).

Disponibilidade de dados

O Journal está comprometido em facilitar a abertura, transparência e reprodutibilidade da pesquisa, e tem a seguinte política de compartilhamento de dados de pesquisa. Para mais informações, incluindo FAQs, [visite as páginas de política de dados de pesquisa do Sage](#).

Sujeito a considerações éticas e legais apropriadas, os autores são encorajados a:

- Compartilhe seus dados de pesquisa em um repositório de dados públicos relevante

- Inclua uma declaração de disponibilidade de dados vinculando aos seus dados. Se não for possível compartilhar seus dados, use a declaração para confirmar por que eles não podem ser compartilhados.
- Cite esses dados em sua pesquisa

Estilo de referência e citações

O periódico segue o estilo de referência Sage Vancouver. Veja as [diretrizes Sage Vancouver](#) para garantir que seu manuscrito esteja em conformidade.

Cada citação no texto deve ter uma citação correspondente na lista de referências e vice-versa. As citações correspondentes devem ter grafia e ano idênticos.

Os autores devem atualizar quaisquer referências a preprints quando uma versão revisada por pares for disponibilizada, para citar a pesquisa publicada. Citações a preprints são desencorajadas de outra forma.

Nota final

Se você usa o [EndNote](#) para gerenciar referências, pode baixar o [arquivo de saída do Sage Vancouver EndNote](#).

Material suplementar

Este periódico pode hospedar materiais adicionais on-line (por exemplo, conjuntos de dados, podcasts, vídeos, imagens etc.) junto com o texto completo do artigo. Seu material suplementar deve ser um dos nossos tipos de arquivo aceitos. Para essa lista e mais informações, consulte nossas [diretrizes sobre como enviar arquivos suplementares](#).

Serviços de edição de língua inglesa

Autores que buscam assistência com edição em inglês, tradução ou formatação de figuras e manuscritos para se adequar às especificações do periódico devem considerar usar o Sage Author Services. Visite [o Sage Author Services](#) para obter mais informações.



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO ELETRÔNICA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO NA BASE DE DADOS DA BIBLIOTECA

1. Identificação do material bibliográfico:

[] Monografia [x] TCC Artigo

Outro: _____

2. Identificação do Trabalho Científico:

Curso de Graduação: Bacharelado em Nutrição

Centro: Campus Senador Helvídio Nunes de Barros

Autor(a): Bianca de Carvalho Cordeiro

E-mail (opcional): biancadecarvalhocordeiro7@gmail.com

Orientador (a): Prof^ª. Me. Sabrina Almondes Teixeira

Instituição: Universidade Federal do Piauí - CSHNB

Membro da banca: Prof^ª. Dr^a. Joilane Alves Pereira Freire

Instituição: Universidade Federal do Piauí - CSHNB

Membro da banca: Prof. Dr. Victor Alves de Oliveira

Instituição: Escola de Saúde Pública do Ceará

Titulação obtida: Bacharel em Nutrição

Data da defesa: 17/01/ 2025

Título do trabalho: Potencial bioativo da cafeína no melanoma cutâneo: uma revisão sistemática

3. Informações de acesso ao documento no formato eletrônico:

Liberação para publicação:

Total: [x]

Parcial: []. Em caso de publicação parcial especifique a(s) parte(s) ou o(s) capítulos(s) a serem publicados: _____

.....

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

Considerando a portaria nº 360, de 18 de maio de 2022 que dispõe em seu Art. 1º sobre a conversão do acervo acadêmico das instituições de educação superior - IES, pertencentes ao sistema federal de ensino, para o meio digital, autorizo a Universidade Federal do Piauí - UFPI, a disponibilizar gratuitamente sem ressarcimento dos direitos autorais, o texto integral ou parcial da publicação supracitada, de minha autoria, em meio eletrônico, na base dados da biblioteca, no formato especificado* para fins de leitura, impressão e/ou *download* pela *internet*, a título de divulgação da produção científica gerada pela UFPI a partir desta data.

Local: Paulistana- PI Data: 11/06/ 2025

Assinatura do(a) autor(a): _____

* **Texto** (PDF); **imagem** (JPG ou GIF); **som** (WAV, MPEG, MP3); **Vídeo** (AVI, QT).