

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
MESTRADO SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-OESTE

THAIS DA CRUZ PENHA JABRAYAN

**AÇÃO DE SUBSTÂNCIAS CIANOGÊNICAS E DO CAMPO MAGNÉTICO NA
REDUÇÃO DE TUMORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

CAMPO GRANDE

2021

THAIS DA CRUZ PENHA JABRAYAN

**AÇÃO DE SUBSTÂNCIAS CIANOGENICAS E DO CAMPO MAGNÉTICO
NA REDUÇÃO DE NEOPLASIAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE
LITERATURA**

Dissertação de mestrado submetida ao curso de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste para obtenção do título de mestre.

Orientador: Professor Doutor Rondon Tosta Ramalho.

CAMPO GRANDE

2021

THAIS DA CRUZ PENHA JABRAYAN

**AÇÃO DE SUBSTÂNCIAS CIANOGENÉICAS E DO CAMPO
MAGNÉTICO NA REDUÇÃO DE NEOPLASIAS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DE LITERATURA**

Dissertação de mestrado submetida ao curso de Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste para obtenção do título de mestre.

Orientador: Professor Doutor Rondon Tosta Ramalho.

A banca examinadora, após a apresentação do trabalho, atribuiu à
candidata o conceito _____. Campo
Grande ____ de _____ 2021

BANCA EXAMINADORA

NOTA/CONCEITO

Prof. Dr. Rondon Tosta Ramalho – UFMS (Orientador)

Prof. Dra. Alexandra Maria Almeida Carvalho – UFMS

Prof. Dr. Sebastião Martins de Souza Neto - UFMS

Campo Grande/MS

2021

*Este trabalho é dedicado a toda a minha família
que sempre me incentivou a continuar e a
nunca desistir. Em especial aos meus filhos,
pois eles são a razão de tudo que eu faço.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais José Mauro e Dirce e ao meu marido Jorge que nunca me deixaram desistir.

Aos meus filhos Arthur e Vinicius, que mesmo pequenos souberam lidar com a minha ausência para que eu conseguisse terminar a dissertação.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rondon Tosta Ramalho, por todo voto de confiança, paciência e atenção que me passou para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Gaspar Rogério da Silva Chiappa, pela ajuda e atenção dispensada para elaboração dessa revisão integrativa da literatura.

Ao Joaquim Paranhos, que me auxiliou durante a coleta de dados dessa dissertação.

Aos meus colegas de mestrado pela ajuda e pela parceria.

Aos Professores do Programa pela dedicação em repassar seus conhecimentos.

RESUMO

O tratamento do câncer tem sido constantemente aprimorado para causar o menor dano possível ao paciente. Novas terapias estão sendo pesquisadas, muitas delas tendo como objeto de investigação científico-acadêmica e farmacológica a utilização de plantas cianogênicas e seus compostos químicos antitumorais que podem trazer benefícios à saúde humana, tendo potencial para serem associadas ao campo magnético e assim alcançar um benefício melhor e com efeitos adversos reduzidos no tratamento do câncer. Este estudo teve como objetivo revisar o efeito das substâncias cianogênicas e do campo magnético na evolução tumoral na literatura. A revisão integrativa da literatura foi realizada nas bases de dados EMBASE, PUBMED, LILACS, BVS, SCOPUS e MEDLINE. Foi obtida uma amostra final de 14 artigos científicos, publicados de 2011 a 2020, destacando que as substâncias cianogênicas e o campo magnético podem ajudar na redução de tumores. Os estudos mais comuns foram sobre o campo magnético, sendo as pesquisas realizadas principalmente in vitro, com a frequência de 50 Hz que se destacava das demais. Dentre as substâncias cianogênicas, a mais prevalente foi a amigdalina, com a dosagem mais utilizada de 10mg / ml. Foi possível concluir que tanto o campo magnético quanto as substâncias cianogênicas podem reduzir os tumores.

Descritores: Neoplasias, Terapia de Campo Magnético, Amigdalina, .

ABSTRACT

Cancer treatment has been constantly improved to have the least possible harm to the patient. New therapies are being researched, many of them having as the object of scientific-academic and pharmacological investigation the use of cyanogenic plants and their antitumor chemical compounds that can bring benefits to human health, having the potential to be associated with the magnetic field and thus achieve a benefit better and with reduced adverse effects in cancer treatment. This study aimed to review the effect of cyanogenic substances and the magnetic field on tumor evolution in the literature. The integrative literature review was in the EMBASE, PUBMED, LILACS, BVS, SCOPUS, and MEDLINE databases. A final sample of 14 scientific articles, published from 2011 to 2020, was obtained, highlighting that cyanogenic substances and the magnetic field can help reduce tumors. The most common studies were on the magnetic field, and their research was mainly carried out in vitro, with the frequency of 50Hz that stood out over other frequencies. Among the cyanogenic substances, the most prevalent was amygdalin, with the most used dosage of 10mg/ml. It was possible to conclude that both the magnetic field and cyanogenic substances can reduce tumors.

Descriptors: Magnetic field. Cyanogenic substances. Neoplasms.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C. – Antes de Cristo

AC - Acetona Cianidrina

Apud – Citado por

ATP - Adenosina trifosfato

BVS Brasil - Biblioteca virtual em saúde

Cálcio - Ca

CN - Íon cianeto

DM - Diferença média

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DU145 - Linhagem celular humana de tumor de próstata oriunda de metástase cerebral

Et al. - E outros

FAMED - Faculdade de Medicina

Fe - Ferro

g - Grama

HCN - Cianeto de hidrogênio

Hz - hertz Unidade de medida de frequência

I - Iodo

Kg - Kilograma

KHz - Abreviatura de quilohertz

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LNCaP- Linhagem celular humana de tumor de próstata oriunda de metástase linfonodal

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Mg –
miligrama

MS – Mato Grosso do Sul

NADH - nicotinamida adenina nucleotídeo

pH - Potencial hidrogeniônico

PROSPERO - International prospective register of systematic reviews

RSs - Revisões sistemáticas

SciELO - Scientific Electronic Library

Online SCN - Tiocianato

SMD - diferença da média padronizada SPSS®

- Statistical Package for Social Sciences WHO -

World Health Organization

UFMS - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– O câncer e suas origens.....	21
Figura 2 – Etapas da carcinogênese e formação de metástases.....	22
Figura 3 – Ilustração do roteiro de busca de artigos.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Caracterização dos estudos selecionados	37
Quadro 2: Principais resultados dos artigos selecionados de acordo com os estudos in vitro, in vivo e humanos	40
Quadro 3: Descrição da ação da substância cianogênicas e dos efeitos adversos, de acordo com os estudos in vitro, in vivo e humanos	49
Quadro 4: Descrição da ação do campo magnético e dos efeitos adversos, de acordo com os estudos in vitro, in vivo e humanos	53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Câncer (Carcinogênese)	18
2.1.2	Metástase	21
2.2	Substâncias cianogênicas	24
2.3	Campo Magnético	27
3	OBJETIVOS	30
3.1	Objetivo Geral	30
3.2	Objetivos específicos	30
4	METODOLOGIA	31
5	..Resultados e Discussão	34
6	..Conclusão	56
	REFERÊNCIAS	57

1 INTRODUÇÃO

É de conhecimento público que as menções a respeito da ocorrência das neoplasias (cânceres) são uma constante na história da humanidade. O câncer é um dos principais problemas de saúde pública do mundo, estando entre as quatro principais causas de mortes prematuras na grande maioria dos países (BRAY *et al.*, 2018).

Contudo, relatam Teixeira e Fonseca (2007), imperam ainda no campo da saúde problemas técnicos, políticos e administrativos que, cada um a seu modo, obstaculizam esforços de pesquisa e tratamento no que tange às buscas referentes às possibilidades de cura das moléstias neoplásicas. Impacta nos resultados – e no esforço para obtê-los – os gastos estratosféricos dispendidos com as muitas tecnologias empregadas; o que fatalmente reverbera e influencia negativamente nos processos terapêutico-preventivos, limitando (ou impossibilitando) o tratamento adequado de uma gama variada de cânceres. Esses obstáculos ultrapassam a esfera médico-farmacológica *stricto sensu*, adentrando ao campo sociopolítico e tornando a questão do combate às neoplasias um problema social de prevenção e de saúde pública (TEIXEIRA; FONSECA, 2007).

No que se refere à epidemiologia, a ocorrência, a morbimortalidade hospitalar e a mortalidade se configuram como estratégias que a vigilância epidemiológica utiliza para monitorar e controlar a incidência de câncer. Essas estratégias facultam a análise da ocorrência, da distribuição e do desenvolvimento evolutivo das neoplasias. Essas informações, a respeito do perfil epidemiológico dos vários tipos de câncer, são imprescindíveis para a elaboração de mecanismos político-sanitários que visem o controle das enfermidades cancerígenas em todo o mundo (INCA, 2021).

O monitoramento dos casos de câncer permite a construção de abordagens preventivas mais eficientes, tanto é que, de acordo com a *American Cancer Society* (ACS), no período entre 1991 e 2018 houve uma queda expressiva na mortalidade global por câncer, sendo que os números dão conta de uma redução de 31% na incidência, o que significa que foram evitadas 3,2 milhões de óbitos por causa de câncer neste período (SIEGEL; MILER, 2015).

Nesse sentido, no Brasil e no mundo, cabe particular relevância aos indicadores e às formas adotadas na sua elaboração; visto que os indicadores nada mais são do que são dados numéricos oriundos, com maior frequência, dos Registros de Câncer e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/MS) (INCA, 2021).

No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil) (INCA, 2021). Ainda segundo o INCA (2021), a tendência para o ano de 2030 indica que ocorram 26 milhões de novos casos e 17 milhões de mortes de câncer no mundo. Os números descritos são explicados pelo crescimento demográfico e pelo processo de envelhecimento da população, especialmente em regiões menos desenvolvidas (BARBOSA *et al.*, 2015).

O tratamento do câncer tem como objetivo a eliminação do tumor, por meio medicamentoso e/ou a retirada completa do tumor através de cirurgia, quando a condição clínico-patológica do paciente permite. Para que isso ocorra, existem diferentes procedimentos a serem abordados para o sucesso no tratamento podendo ser descritas a cirurgia, a radioterapia, a terapia hormonal, a imunoterapia, as terapias orientadas e as quimioterapias. Com estes tratamentos locais, um terço dos pacientes conseguem a cura enquanto os demais casos ocorrem o aparecimento de micrometástases, o que indica uma abordagem mais sistemática da doença (ALMEIDA *et al.*, 2005).

A busca constante por substâncias que sejam tóxicas apenas para as células cancerígenas, para o auxílio no avanço das quimioterapias, tem-se tornado cada vez maior e mais constantes. Nesse sentido, tem-se observado que compostos contendo nitril não apresentam efeito tóxico enquanto estão na forma intacta, já quando são passados por um processo de digestão enzimática, acabam se tornando tóxicas. Porém, existem alguns compostos cianogênicos— como a Linamarina e a Amígdalina — que têm efeitos terapêuticos e vêm sendo usados no tratamento do câncer (RAMALHO, 2010; MOSAYYBEBI *et al.*, 2020).

O interesse no uso de plantas e seus derivados vegetais com a finalidade de tratamento e prevenções de doenças vem crescendo, sendo de grande interesse para a indústria farmacêutica, em vista disso é essencial o estudo de plantas medicinais, avaliando sua eficácia através de testes toxicológicos e farmacológicos (COSTA, 2018). As plantas cianogênicas contêm como princípio ativo o ácido cianídrico (HCN), sendo um cianeto, é um líquido incolor, volátil e tóxico e quando ligado a carboidratos nominam glicosídeos cianogênicos (MOSAYYEBI *et al*, 2020).

Os cianetos podem ser absorvidos pela mucosa gastrointestinal, esses sais de cianetos em pH baixo quando absorvidos pelo estomago libera o ácido cianídrico. O ácido cianídrico possui baixo peso molecular, que é solúvel em água e lipídeos tendo sua absorção rápida. Quando o cianeto é absorvido, entra facilmente pelas membranas celulares por diferença de concentração, e dentro das células o cianeto compromete a fosforilação oxidativa. (RUFINO *et al.*, 2014).

Os avanços da medicina em diversos campos de conhecimento têm levado a um progresso jamais visto. Em 1820, o físico dinamarquês chamado Hans Christian Oersted, observou que uma corrente elétrica ao percorrer as espiras de um solenoide produzia um campo magnético em torno do mesmo e conseqüentemente surgiam o Polo Norte e o Polo Sul nas faces opostas. Este campo magnético gerado pela corrente elétrica recebeu o nome de campo eletromagnético para diferenciar daquele produzido pelo imã de Magnetita (MUSSOI, 2005; HAYT; BUCK, 2011).

Um campo magnético é definido como uma região do espaço em que as cargas elétricas em circulação são determinadas pela ação de uma força magnética, cuja capacidade pode alterar as suas trajetórias. Assim, grosso modo, pode-se entender o campo magnético como a resultante da atividade de cargas elétricas, a exemplo de um fio que condutor de corrente elétrica; ou ainda a deslocamento contingente de fragmentos subatômicos, como os elétrons (BUCK, 2011).

Outra comprovação relevante é que o campo eletromagnético não é constante, mas sua intensidade depende diretamente da intensidade e da frequência da corrente elétrica que percorre as espiras, das dimensões físicas

do solenoide e da permeabilidade magnética de seu núcleo. Esse solenoide recebeu o nome de eletroímã, sendo facilmente construído com fios de cobre e tendo como outra grande vantagem permitir o controle da intensidade e da frequência do campo eletromagnético e conseqüentemente da força magnética (HAYT; BUCK, 2011).

Desse modo, justifica-se a execução desta dissertação com Revisão Integrativa – Ação de Substâncias Cianogênicas e do Campo Magnético – na redução de Neoplasias, posto que cada vez é necessário o acúmulo, e a divulgação, de informações científico-acadêmicas sobre os diversos esforços envidados pelos pesquisadores na busca de dirimir sofrimento humano causado por cânceres em todo o mundo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer (Carcinogênese)

O câncer é uma das afecções mais antigas do mundo. No Egito antigo, aproximadamente 3000 a.C., aqueles que se dedicavam a pesquisar doenças na tentativa de encontrar tratamento já haviam identificado moléstias que, pelas características relatadas por esses indivíduos, muito provavelmente poderiam ser categorizadas como câncer. O nome da doença origina-se da palavra grega *Karkinos* ou “caranguejo”; denominação utilizada por Hipócrates mais ou menos no ano 400 a.C. O vocábulo escolhido se deu em razão de Hipócrates ter encontrado semelhanças entre os tumores que estudava e os vasos sanguíneos que circundam o caranguejo quando este tem suas patas (pereópodes) espalhadas na areia (MUKHERJEE, 2012).

Do grego também foi pinçada uma outra palavra para designar o câncer: *Onkos*; termo geralmente utilizado para designar uma espécie de massa disforme que se assemelhava a um fardo – isso em decorrência de o câncer ser considerado à época como um peso carregado pelo corpo.

Historicamente, um dos registros mais antigos, considerado o primeiro a ser feito a respeito do câncer e suas características visíveis, foi identificado é um papiro egípcio do século 7 a.C. O papiro é atribuído ao médico Imhotep e somente foi traduzido em 1930. Perpassa por esse documento histórico uma série de conhecimentos técnicos e relatos sobre diversas doenças que acometiam a população egípcia à época, dentre as quais havia a menção às massas proeminentes que surgiam no peito dos enfermos e se espalhavam pelo corpo (MUKHERJEE, 2012).

Desse modo, fica evidente que o câncer tem sido uma doença presente na humanidade há vários séculos. Contudo, o que os documentos antigos deixam entrever são as possibilidades de o câncer ser uma constante na história das enfermidades humanas; sendo que somente na Europa de meados do século XVIII foram registrados óbitos cujas causas foram atribuídas ao câncer e às complicações que dele decorriam. De lá para cá, os episódios envolvendo o câncer como causa têm tido aumento exponencial, com altas taxas de

mortalidade em vários países. Essa tendência tem se acentuado pós século XIX, com a emergência da industrialização

O câncer tem sido descrito como o maior problema da saúde pública nos Estados Unidos da América e em muitas outras partes do mundo (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2015). A incidência em nível global para o ano de 2020 será de 17.113.588 novos casos (FERLAY *et al.*, 2013). As pesquisas realizadas em todo o mundo dão conta de um aumento vertiginoso nos números de casos de câncer. O que estaria causando esse recrudescimento?

As suspeitas costumam recair nas inúmeras mudanças havidas na realidade sociocultural nas últimas décadas, em que o êxodo rural tem sido identificado em várias partes do mundo, levando enormes contingentes populacionais a migrarem para áreas urbanas. Nessa mudança, o sedentarismo e a má alimentação – à base de industrializados – têm contribuído para o crescente aumento de casos de câncer (GAROFALO *et al.*, 2004)

Somam-se a essas transformações no estilo de vida, conforme Garofalo e colaboradores (2004), uma maior longevidade da população mundial. Com a maior expectativa de vida, aumentam exponencialmente a ocorrência de enfermidades crônico-degenerativas, a exemplo do câncer, do diabetes e das doenças do coração.

Apesar de parecer um tipo único de doença, o câncer é a denominação genérica para um conjunto de mais de 100 tipos diversos de enfermidades – tendo em comum o crescimento anormal de células deficientes com potencial de atingir tecidos saudáveis do organismo afetado. A etiologia do câncer é multifatorial, envolvendo combinações com diversas variáveis como fatores genéticos, ambientais e os relacionados aos estilos de vida dos indivíduos, como tabagismo e má alimentação. Todos esses fatores podem ter ação conjunta ou separada no processo que dá origem a células cancerígenas. Dadas a diversidade de possibilidades de origem, múltiplos e multifacetados também são os fatores de risco, dependendo sempre do órgão e/ou tecido atingido pela doença (INCA, 2019).

Dentre os vários tipos de câncer, destacam-se o de mama, o de próstata, o de pele (melanoma), o colorretal, o de pulmão, de colo do útero, o de estômago, o de cabeça e pescoço, o de tireoide, o de ovário, para citar alguns dos mais prevalentes.

De acordo com as informações de Bray e colaboradores (2018), citando estimativas mundiais de incidência de câncer no mundo, ocorreram somente em 2018 o total de 17 milhões de casos novos de câncer (excetuando 1 milhão de casos de câncer de pele não melanoma), levando a óbito 9,5 milhões de pessoas. Conforme os dados coletados por Bray (*et al.*, 2018), o tipo de câncer mais prevalentes em todo o mundo são os de pulmão e de mama (2,1 milhões, respectivamente), o de cólon e reto (1,8 milhão) e o de próstata (1,3 milhão) (BRAY *et al.*, 2018).

No cômputo geral, houve maior ocorrência em homens (9,5 milhões), números que representam 53% dos novos casos registrados, sendo a incidência um pouco menor nas mulheres, com 8,6 milhões (47%) de registros de casos novos. Nessa estimativa de 2018, os homens foram mais acometidos por câncer de pulmão (14,5%), próstata (13,5%), cólon e reto (10,9%), estômago (7,2%) e fígado (6,3%). No caso das mulheres, os tipos de câncer de maior incidência foram os de mama (24,2%), de cólon e reto (9,5%), de pulmão (8,4%) e de colo do útero (6,6%) (BRAY *et al.*, 2018).

Pode-se descrever o câncer como a doença que causa mais temor na sociedade devido à sua alta mortalidade, dor física e sofrimento psíquico-emocional – tanto do paciente quanto de seus familiares e amigos. Quando nos referimos ao termo câncer, devemos ter em mente que ele se remete ao termo neoplasia, especificamente de tumores malignos (ALMEIDA *et al.*, 2005).

O processo de carcinogênese, que leva ao surgimento dos cânceres, apresenta-se como resultado do mau funcionamento biológico das células. As células que estão doentes multiplicam-se desordenadamente e modificam completamente a estrutura do tecido, provocando uma série de problemas à saúde do organismo acometido. Como essas células se dividem muito rapidamente, o nível de agressividade dela se torna muito maior e com isso tornam-se muito difíceis de controlar causando, assim, formação de tumores ou neoplasias malignas (e também benignas) (ALMEIDA *et al.*, 2005; BRASIL, 2011; SURESH, 2007).

O processo cancerígeno compreende três estágios, a saber:

- i) Estágio de iniciação: os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos, que provocam modificações em alguns de seus genes. Nessa fase, as células se encontram geneticamente alteradas, porém

ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. Elas encontram-se "preparadas", ou seja, "iniciadas" para a ação de um segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio.

ii) Estágio de promoção: as células geneticamente alteradas, ou seja, "iniciadas", sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como onco promotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas.

iii) Estágio de progressão: se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio, o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença. Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados agentes onco aceleradores ou carcinógenos (INCA, 2021, p. 1).

Figura 1 O câncer e suas origens

Como surge o câncer?



Fonte: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>

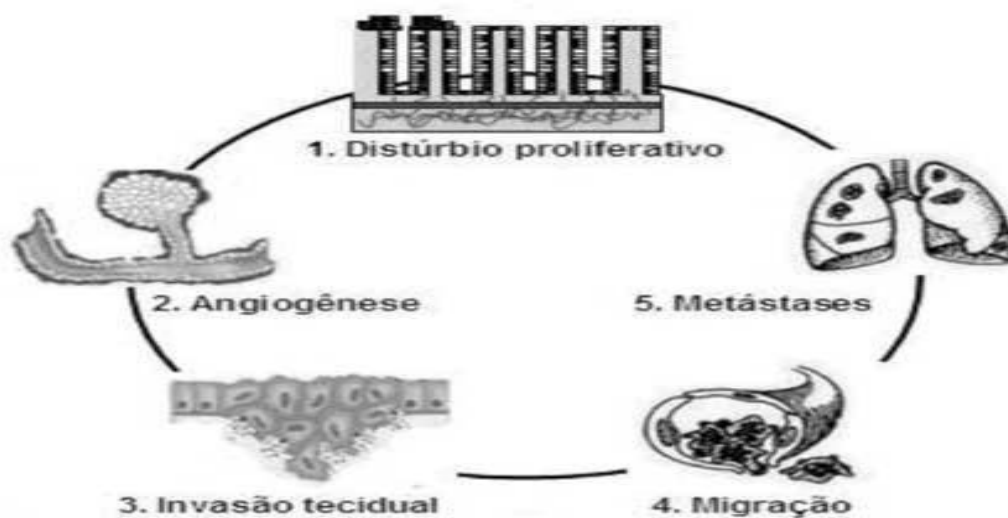
2.1.2 Metástase

A palavra *metástases* origina-se da língua grega (meta = além; stasis = parar) e foi primordialmente utilizada para servir à Teoria Fisiológica Humoral, cuja atuação durou entre os anos 400- 500 antes de Cristo. A Teoria Fisiológica Humoral defendia que a harmonia da homeostase corporal poderia ser obtida por meio do equilíbrio perfeito entre os quatro humores orgânicos, bile amarela, sangue, bile negra e fleuma (SIM; FRASSICA, 1998).

As neoplasias consideradas benignas se diferenciam das malignas, posto que as primeiras apresentam desenvolvimento organizado, costumeiramente de

forma lenta; caracterizadas por limites nítidos de atuação no organismo. Nesse tipo de processo carcinogênico, as células cancerígenas não invadem tecidos circunvizinhos, nem tampouco avançam para os estágios conhecidos por metástases – a migração através da corrente sanguínea ou linfática de elementos considerados patológicos (vírus, bactérias, parasitas e esp. células cancerosas), oriundas de uma lesão inicial). Como exemplos de tumores benignos, temos os miomas e lipomas (INCA, 2021).

Figura 2 - Etapas da carcinogênese e formação de metástases



Fonte: PINHO MSL. *Biologia Molecular do Câncer Colorretal: Uma Revolução Silenciosa em Andamento*. *RevbrasColoproct*, 2008;28(3): 353-368

O processo de metástase não costuma, em grande parte dos casos, suscitar sintomas ainda não manifestos, isto é, não apresentam sintomatologia diferenciada; mas quando isso ocorre, a intensidade e a tipologia sintomática variam conforme a região atingida. Conforme Meohas e colaboradores (2005), os sintomas, quando ocorre metástase nos ossos, são, em geral, fraturas recorrentes e dores nos osso afetado; quando a região afetada é a pulmonar, costuma-se verificar nos pacientes sensação de falta de ar e consequente e acentuado desconforto e dificuldade para respirar; se a área do corpo acometida pela metástase é o cérebro, os indivíduos enfermos costumam relatar cefaleias intensas e recorrentes; se o órgão é o fígado, os sintomas aparecem como dores e inchaço na região abdominal, olhos e pele com coloração amarelados(D'ANGELICA, 2007; GOMES *et al.*, 2014).

No caso de neoplasias ósseas, os tumores têm baixa incidência (cerca de 1%) quando comparado aos outros tipos de câncer. Apesar de poderem ser acometidos por inúmeros tipos de câncer, os ossos apresentam mais prevalência nos seguintes tipos: osteossarcomas, tumores de Ewing e condrossarcomas (MEOHAS *et al.*, 2005).

O tratamento se dá por meio de cirurgias, quimioterapia e radioterapia, sendo que em grande parte dos casos o paciente é inicialmente submetido à quimioterapia; em seguida, o tumor é retirado por procedimento cirúrgico e a região é novamente submetida a sessões de quimioterapia. Se o tumor em tratamento for o de Ewing, emprega-se, caso necessário, a radioterapia depois da cirurgia. Essa estratégia terapêutica pode evitar que a parte atingida venha a ser a amputada, o que é aventado quando o procedimento não signifique risco de morte imediata ao paciente. Não obstante, se a amputação não for possível ser evitada, há a possibilidade de utilização de medidas reconstrutivas da área afetadas, ou mesmo o uso de próteses (OLIVEIRA; MELLO; PASCHOAL, 2016).

A respeito do câncer de pulmão, sua categorização se dá em dois grupos: carcinomas cujas células são consideradas de pequena dimensão (*oatcell carcinomas*) e os carcinomas de células não pequenas (*non oatcell carcinomas*). No segundo grupo localiza-se o câncer denominado de adenocarcinoma, cujas características são a presença de células escamosas e o carcinoma de grandes células (INCA, 2021).

No jargão médico, a expressão *oatcell* designa um subtipo específico de câncer pulmonar, cujos aspectos mais patentes e recorrentes são o rápido desenvolvimento, potencial de grande irradiação pelo organismo e a recorrente tomada do cérebro. Em que pese o fato de o tratamento apresentar repostas altamente satisfatórias, o índice de cura desse tipo de câncer é muito reduzido, elevando o número de óbitos em consequência de sua atuação no organismo (INCA, 2021).

Conforme o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2021, p. 1), o estadiamento (sistema TNM, da *American Joint Committee on Cancer* 8ª edição) para esse tipo de neoplasia são empregadas as seguintes denominações:

- T – Tumor primário
- TX – Tumor primário não individualizado.
- T0 – Sem evidência de tumor.

Tis – Carcinoma in situ.

T1 – Tumor \leq 3cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral:

T1a – tumor \leq 2cm

T1b – tumor $>$ 2cm, mas \leq 3cm

T2 – tumor $>$ 2 cm, mas \leq 7cm ou qualquer destes achados:

envolvimento do brônquio principal a mais de 2cm da carina principal, invasão da pleura visceral, associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo o pulmão. T2a – tumor $>$ 3cm, mas \leq 5 cm

T2b – tumor $>$ 5cm, mas \leq 7 cm

T3 – tumor $>$ 7cm ou que invade qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleural mediastinal, pericárdio; ou tumor com menos de 2cm da carina principal, mas sem envolvimento desta; ou se houver atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo pulmão; ou nódulo(s) tumoral (ais) no mesmo lobo do tumor primário.

T4 – tumor de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carina principal; nódulo(s) tumoral (ais) isolado (s) em outro lobo ipsilateral.

O tratamento do câncer tem como objetivo a retirada completa do tumor e para que isso ocorra, existe diferentes procedimentos a serem abordados para o sucesso no tratamento podendo ser descritas a cirurgia, a radioterapia, a terapia hormonal, a imunoterapia, as terapias orientadas e as quimioterapias. Com estes tratamentos locais, um terço dos pacientes conseguem a cura; enquanto nos demais casos ocorrem o aparecimento de micrometástases, o que indica uma abordagem mais sistemática da doença (ALMEIDA et al., 2005).

2.2 Substâncias cianogênicas

Podemos denominar plantas cianogênicas como aquelas que têm glicosídeos cianogênicos, sendo elas encontradas em muitas plantas, sobretudo nas rosáceas, leguminosas, gramíneas e aráceas. Dois grupos de metabolismos produzidos pela planta os glicosídeos cianogênicos e os cianolipídeos, fazem a liberação de ácido cianídrico (HCN) por meio da hidroxilases, sendo os glicosídeos cianogênicos os mais importantes, com mais de 25 tipos identificados. Alguns exemplos podem ser citados, como amigdalina, durrina e a linamarina (CÂMARA; DALCIN; SOTO-BLANCO, 2014).

O interesse na utilização dos derivados das plantas para o tratamento e prevenção de doenças vem crescendo muito nos últimos tempos, tendo um grande interesse da indústria farmacêutica, sendo essencial e importante o

estudo das plantas medicinais, para avaliar sua eficácia através de testes de toxicidade e farmacológicos (COSTA, 2018).

Muito desse interesse no potencial terapêutico-curativo das plantas tem sido compartilhado pelas autoridades sanitárias brasileiras, o que pode ser verificado no esforço envidado para inserir no Sistema Único de Saúde (SUS) do País uma relação nacional de plantas medicinais, conhecida como RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde). A iniciativa de se organizar os múltiplos saberes sobre as plantas e suas potencialidades advém do reconhecimento da medicina popular – e seus diversos saberes tradicionais –, cujo uso tem sido cada vez mais objeto de estudos por parte da indústria farmacológica, tanto na esfera brasileira quanto internacional (BRASIL, 2009; BALICK; COX, 1997; COELHO-FERREIRA, 2000).

Dentre as pesquisas realizadas tendo plantas e seus efeitos como objeto, destacam-se algumas que têm como objetivo descobrir possíveis potenciais terapêuticos para o tratamento do câncer. Como uma das formas de regressão de células tumorais, tem se utilizado a acetona cianidrina (AC). Só sendo possível a realização dessa abordagem por causa do seu equivalente molar de cianeto que se ancora nas células neoplásicas e estas não conseguem eliminar o cianeto devido à redução do composto *sulfane sulfur* (RAMALHO *et al.*, 2013; RAMALHO; AYDOS; CEREDA, 2010).

De acordo com Essers (1993apud RAMALHO; AYDOS; CEREDA, 2010), o cianeto se encontra comumente no ambiente e tanto homens quanto animais podem ser expostos através de diferentes formas encontradas como na água, plásticos, acrílicos, fumaça de cigarro e plantas cianogênicas.

O cianeto inibe a respiração celular e atua sobre enzimas que contêm ferro (Fe), impedindo que haja o consumo de oxigênio (O). Quando ingerido ele pode se ligar ao ferro da hemoglobina, interrompendo o transporte de oxigênio do sangue (FURTADO *et al.*, 2007).

Em outro estudo, pode-se observar que a influência do cianeto, liberado pela Acetona Cianidrina (AC), no tratamento do tumor de *Ehrlich* demonstraram que o cianeto promoveu um aumento da necrose e inibiu o crescimento tumoral, quando comparado ao grupo controle, comprovando novamente a dificuldade das células tumorais em eliminar o cianeto (RAMALHO *et al.*, 2014).

A amigdalina, pode ser conhecida também por laetrile é um glicosídeo cianogênico que pertence à família *Rosaceae*, também conhecida como

vitamina B17, não sendo tóxico, mas produz uma substância a HCN que na dosagem de 4g por 15 dias pode gerar toxicidade ao organismo humano. A amigdalina pode ser isolada nas amêndoas, cerejas, pêssegos e ameixas e possuem muitas vantagens por ser antitumoral, antipirético, antiasmático e melhora o sistema imunológico (QADIR; FATIMA, 2017).

2.3 Campo Magnético

Em 1820, o físico dinamarquês chamado Hans Christian Oersted, observou que uma corrente elétrica ao percorrer as espiras de um solenoide produzia um campo magnético em torno do mesmo e conseqüentemente surgiam o Polo Norte e o Polo Sul nas faces opostas. Este campo magnético gerado pela corrente elétrica recebeu o nome de campo eletromagnético para diferenciar daquele produzido pelo imã de Magnetita (MUSSOI, 2005; HAYT; BUCK, 2011).

Outra comprovação relevante é que o campo eletromagnético não é constante, mas sua intensidade depende diretamente da intensidade e da frequência da corrente elétrica que percorre as espiras, das dimensões físicas do solenoide e também da permeabilidade magnética de seu núcleo. Este solenoide recebeu o nome de Eletroímã sendo facilmente construído com fios de cobre e tendo como outra grande vantagem permitir o controle da intensidade e da frequência do campo eletromagnético e conseqüentemente da força magnética (HAYT; BUCK, 2011).

O campo magnético varia em torno de uma frequência chamada Hertz e ao tamanho da onda. O extremo inferior do espectro de frequência é representado pela corrente direta ou campo estático. O extremo superior com frequência acima de 10 Hz compreende as radiações ionizantes, raios x, raios gama e luz ultravioleta (MARCILIO; HABERMANN; GOUVEIA, 2009).

A sociedade moderna está sendo exposta constantemente a vários tipos de campos magnéticos durante o seu dia, sejam eles de baixa frequência, onde suas frequências apresentadas são de 3 a 30 Hz, ou os de superbaixa frequência; em que suas frequências são apresentadas de 50 a 60 Hz e as frequências muito baixa que podem ser quantificadas de 3 a 30 KHz (GYE; PARK, 2012).

Nos últimos tempos, tem-se estudado muito sobre a interação de campos magnéticos com células vivas e organismos. O avanço das técnicas experimentais e a emergência de novos modelos magnéticos

resultaram no desenvolvimento de novas abordagens nos níveis intracelular e molecular (ZABLOTSKII *et al.*, 2016).

A interligação entre o campo magnético de frequência extremamente baixa e o corpo humano são fracas, não sendo capazes de destruir ligações químicas e com isso são conhecidas como radiações não ionizantes (WHO, 2008; AHLBOM; FEYCHTING, 2003). Contudo, essa baixa capacidade de ação das radiações ionizantes tem sido contestada, isso em razão de que existe a possibilidade de outras formas de os campos magnéticos interagirem com células individuais para gerar tais alterações, como sugerem Lechter (1991) e Becker (1972).

Outros pesquisadores, como Lai & Singh (1997), consideram que ainda que os CEM de 60 Hz não tenham alta capacidade de ionização, sendo considerados como não ionizantes, ou seja, seriam incapazes de penetrar, por vibração, as cadeias de DNA, existe a possibilidade de o Efeito Joule, desenvolvido no organismo irradiado, ser capaz de promover uma ruptura semelhante. Marino e Morris (1999) alertavam, já em 1999, para a necessidade de realizar estudos que tivessem o CEM como objeto, notadamente para se verificar sua relação direta e indireta com diversos tipos de doença e não somente com o câncer. Para os autores em questão, o CEM é considerado um estressor biológico e, em razão dos crescentes níveis de estresse nas populações modernas, cronicamente estressadas, é cada vez mais presente a probabilidade de maior emergência de doenças (MARINO; MORRIS, 1999).

O campo eletromagnético poderia reter o medicamento e assim concentrar o efeito apenas nos órgãos afetados visando restringir danos colaterais que agravariam o quadro. A segunda possibilidade seria a liberação do princípio ativo do medicamento apenas nos órgãos afetados e nos tumores sob ação do campo eletromagnético. A terceira possibilidade seria favorecer que distintas drogas se combinem adequadamente sob a ação do campo eletromagnético num local específico do corpo. A quarta possibilidade seria testar individualmente campos eletromagnéticos distintos que apresentassem intensidades e frequências distintas para monitorar aqueles que interagem de forma adequada e conveniente com a doença. A quinta possibilidade seria combinar simultaneamente os efeitos de campos eletromagnéticos distintos visando provocar a interação desejada com o órgão afetado. A sexta aplicação

seria inserir na corrente sanguínea nanopartículas magnéticas que se agregariam as drogas e poderiam produzir o efeito equivalente na doença (HUGHES *et al.*, 2007; GYE; PARK, 2012; KOZISSNIK *et al.*, 2013).

Quando se pensa na toxicidade do mecanismo celular induzida pelo campo eletromagnético, nota-se um aumento nos radicais livres e no cálcio (Ca) podendo interpor-se no efeito do campo magnético, levando a inibição do crescimento da célula, quebra do DNA e nas alterações proteicas (GYE; PARK, 2012).

Em um estudo realizado por Koh e colaboradores (2008), observou-se que os efeitos de 60Hz contínuos de campo magnético sinusoidal, em três tipos de câncer de próstata, compreendeu-se que houve uma inibição do crescimento tumoral e promoveu consideravelmente a apoptose e parada do ciclo celular. Então, se associarmos o campo magnético de 60Hz com a quimioterapia ou a radioterapia, poderá se ter uma boa técnica aos tratamentos convencionais de câncer de próstata.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Revisar na literatura o efeito das substâncias cianogênicas e do campo magnético na evolução tumoral.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar a ação das substâncias cianogênicas no desenvolvimento tumoral.
- Identificar a ação do campo magnético no desenvolvimento tumoral.
- Apontar os efeitos adversos do uso das substâncias cianogênicas em animais e humanos.
- Apontar os efeitos adversos do uso do campo magnético em animais e humanos.

4. METODOLOGIA

As revisões de literatura, ou revisões bibliográficas, dividem-se em três: narrativa, sistemática e integrativa. A definição quanto ao tipo a ser utilizado depende do método escolhido para a elaboração do estudo em curso, ficando a critério do pesquisador elencar a que melhor atenda às necessidades de sua pesquisa (MARCONI; LAKATOS, 2010).

No que tange à revisão integrativa, Whitemore e Knafl (2005 apud GRUPO ÂNIMA, 2014, p. 6) explicam que o “termo integrativa tem origem na integração de opiniões, conceitos ou ideias provenientes das pesquisas utilizadas no método”. Botelho, Cunha e Macedo (2011, p.133 apud GRUPO ÂNIMA, 2014, p. 6) ressaltam que a revisão integrativa, enquanto método de captação de dados, pode ser “incorporada às pesquisas realizadas em outras áreas do saber, além das áreas da saúde e da educação”, tendo em vista o potencial que a técnica abriga no sentido de tornar possível a organização dos saberes produzidos pela ciência em suas diversas modalidades.

A revisão integrativa permite aos pesquisadores uma melhor aproximação “da problemática que deseja apreciar, traçando um panorama sobre sua produção científica para conhecer a evolução do tema ao longo do tempo e, com isso, visualizar possíveis oportunidades de pesquisa” (GRUPO ÂNIMA, 2014, p. 6).

De acordo com Souza, Dias e Carvalho (2010), a revisão Integrativa envolve três fases: a primeira delas é a fase da elaboração da pergunta norteadora, que é, conforme os autores citados, “a fase mais importante da revisão”. É nessa etapa que se estabelece quais os trabalhos que farão parte da análise do tema em apreço, bem como quais serão as estratégias a serem adotadas para levantar os pontos mais importantes de cada estudo a ser avaliado.

A segunda fase envolve a busca ou amostragem na literatura, que deve explorar bases de dados de forma “ampla e diversificada, contemplando a procura em bases eletrônicas, busca manual em periódicos, as referências descritas nos estudos selecionados, o contato com pesquisadores e a

utilização de material não-publicado” (SOUZA; DIAS; CARVALHO, 2010, p. 104).

Os critérios de amostragem precisam garantir a representatividade da amostra, sendo importantes indicadores da confiabilidade e da fidedignidade dos resultados. A conduta ideal é incluir todos os estudos encontrados ou a sua seleção randomizada; porém, se as duas possibilidades forem inviáveis pela quantidade de trabalhos, deve-se expor e discutir claramente os critérios de inclusão e exclusão de artigos (8). Dessa forma, a determinação dos critérios deve ser realizada em concordância com a pergunta norteadora, considerando os participantes, a intervenção e os resultados de interesse (SOUZA; DIAS; CARVALHO, 2010, p. 104).

A terceira fase consiste na extração dos dados dos artigos selecionados. Para tanto, é necessário utilizar instrumentos previamente estruturados, que sejam capazes de garantir que o computo dos dados relevantes seja adequadamente extraído, evitando e/ou minimizando, assim, a possibilidade de haver problemas na transcrição. Outro dos aspectos positivos dessa terceira fase da revisão integrativa é assegurar a exatidão na aferição das informações prospectadas e analisadas, além de servir como registro (SOUZA; DIAS; CARVALHO, 2010).

Por ser uma revisão integrativa, analisa pesquisas relevantes para subsidiar tomadas de decisões e melhoria na prática clínica e possibilita sintetizar o estado atual do conhecimento de um assunto específico, permitindo encontrar lacunas na literatura. Desta forma a revisão integrativa tem potencial para diminuir barreiras na prática assistencial (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004).

Para construção da revisão integrativa foi utilizado um protocolo metodológico que consiste em sete fases (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004).

Primeira fase: elaboração de um protocolo para conduzir a pesquisa.

Os critérios de inclusão foram: Estudos experimentais, estudos transversais, coorte, caso controle, ensaios clínicos randomizados que

abordam neoplasia maligna publicados nos idiomas inglês, português, espanhol e russo, publicados no período de 2011 a 2021.

A busca e seleção dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente. Após a busca dos artigos, todas as citações identificadas serão carregadas por e-mail e inseridas no IntelligentSystematic Review (RAYYAN) e as duplicatas removidas.

O Rayyan foi desenvolvido por meio do Qatar ComputingResearchInstitute, financiado pela Qatar Foundation, uma organização sem fins lucrativos que apoia iniciativas de educação, ciência, pesquisa e desenvolvimento comunitário no Qatar. É totalmente baseado na web, com compatibilidade offline através de seu aplicativo. Os usuários podem iniciar e / ou participar de um número ilimitado de revisões é realmente projetado apenas para ajudar na triagem de referência. É uma abordagem minimalista, colocando mais carga logística e de fluxo de trabalho sobre os próprios usuários (KELLERMEYER *et al.* 2018).

Os resultados da busca e do processo de inclusão do estudo serão relatados na íntegra na revisão integrativa e apresentados de acordo com as diretrizes PreferredReportingItems for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE *et al.* 2021).

Segunda fase: Identificação do problema e a formulação da pergunta de pesquisa. Para isso utilizamos a estratégia PICO (CUNHA, CUNHA, ALVES, 2014).

P - Pacientes ou animais em tratamento de neoplasias;

I - Uso de substâncias cianogênicas e campo magnético para tratamento de neoplasias

C - Pacientes e animais que realizaram tratamento convencional para neoplasias.

O – Redução de tumores e efeitos adversos.

Neste sentido foi definida a pergunta: Quais os efeitos das substâncias cianogênicas e do campo magnético na evolução tumoral?

Terceira fase: Busca dos estudos em periódicos de material publicado . Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PUBMED (National Center for BiotechnologyInformation), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCOPUS.

Os descritores foram combinados por meios dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Para a busca foram utilizados os descritores controlados e não controlados, tendo como plataformas de pesquisa: Pubmed, BVS, Lilacs e Scopus.

Quarta fase: Seleção dos estudos, guiada pelos critérios de inclusão definido na primeira fase e foram excluídos Estudos de revisão da literatura, resumos de congresso, editoriais, comentários, série de casos, relato de casos.

Nesta fase, foi realizada uma leitura preliminar dos títulos e dos resumos dos artigos encontrados. A descrição da seleção dos artigos está demonstrada na figura 1.

Quinta fase: consiste na avaliação crítica dos artigos encontrados. Nesta fase foi realizada a leitura na íntegra dos artigos incluídos na quarta-fase.

Sexta fase: A extração dos dados contidos nos estudos inclusos de forma individual. Para isso foram elaborados um instrumento e um banco de dados para auxiliar a condução da coleta das informações e diminuir os erros na transcrição e evitar excluir dados relevantes.

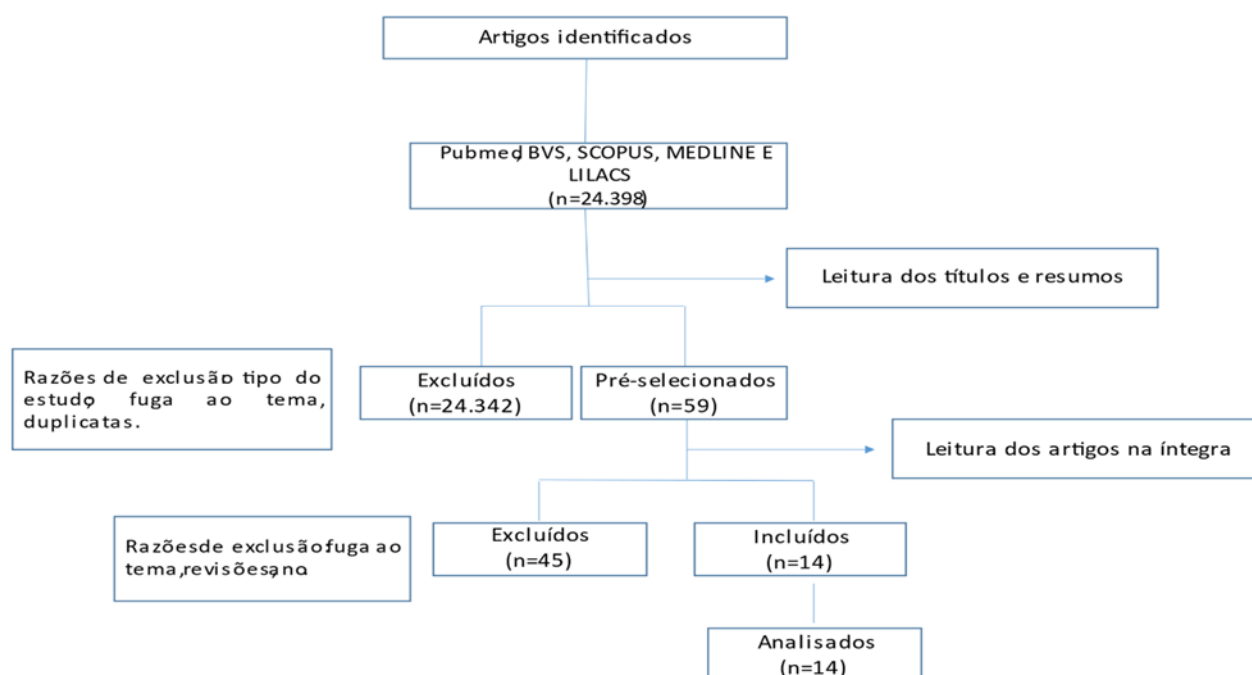
Sétima fase: tem como objetivo sintetizar os dados resultantes de cada estudo selecionado. Sendo assim, a análise dos dados foi feita de forma descritiva.

5 RESULTADO E DISCUSSÃO

Os artigos foram encontrados nas bases de dados PubMed, BVS, Lilacs, Medline e Scopus, de um total de 24398 artigos, sendo esse excluídos por duplicidade 1371 artigos. Dentre os que restaram foram excluídos por título 22667, que apresentavam clara inadequação ao tema. Após a leitura do resumo foram qualificados 360 artigos, sendo os resumos lidos independentes por 2 pesquisadores da equipe. Desses artigos que foram separados para leitura na íntegra, 59 foram incluídos.

Dos 59 artigos selecionados para a leitura na íntegra, 11 artigos foram excluídos pois se tratava de revisão de literatura, 10 artigos foram excluídos pois estavam com mais de 10 anos de publicação, 24 artigos foram excluídos, pois durante sua leitura na íntegra evidenciou que eles não se referiam ao tema da dissertação. Com isso, no final se adequaram ao trabalho 14 artigos que foram lidos na íntegra e que atendiam a todos os critérios de inclusão para o trabalho sendo todos eles publicados no idioma inglês (figura 3).

Figura 3: Fluxograma de seleção dos artigos.



A base de dados que prevaleceu na pesquisa foi a Pubmed com 9 artigos, seguido da BVS com 3 artigos e por último da Scopus com 1 artigo, posteriormente, foram separados quanto ao tipo de estudo, sendo 13 de estudos experimentais e 1 de estudo randomizado.

Quanto aos tipos de câncer apresentados nos estudos selecionados, os que mais destacaram-se foi o tumor de Erlich, câncer de próstata, glioblastoma e câncer de pulmão seguido de câncer de mama, câncer bexiga, câncer renal, melanoma, nefroblastoma, neuroblastoma e por último adenocarcinoma.

No quadro 1 foi descrito a Caracterização dos estudos selecionados, onde foi descrito os autores juntamente com o ano de publicação, título do artigo, a base de dados com seu periódico e os objetivos de cada artigo selecionado.

Quadro 1: Caracterização dos estudos selecionados

Autor (ano)	Títulos	Base de dados/ Periódicos	Objetivo
El-Bialy NS; Rageh MM. (2013)	Extremely Low-Frequency Magnetic Field Enhance the Therapeutic Efficacy of Low-Dose Cisplatin in the Treatment of Ehrlich Carcinoma	Pubmed/ BioMed research international	O objetivo do estudo foi examinar a eficácia terapêutica da administração de baixa dose de cisplatina (cis) seguida pela exposição ao campo magnético de frequência extremamente baixa (ELF-MF) média de 10 mT no carcinoma de Ehrlich in vivo.
El-Masry T et al (2020)	<i>Potential therapy of vitamin B17 against Ehrlich solid tumor induced changes in Interferon gamma, nuclear factor kappa B, DNA fragmentation, p53, Bcl2, survivin, VEGF and TNF-α Expressions in mice</i>	Pubmed/ Pakistan Journal of pharmaceutical sciences	O estudo teve por objetivo avaliar o potencial de terapia de vitamina B17 (Vitamina b17 amigdalina) contra tumores sólidos de Ehrlich, e se essa terapia induziram danos ao DNA NF-Kb, TNFα e apoptose
Amiri M; et al. (2018)	Cytotoxicity of carboplatin on human glioblastoma cells is reduced by the concomitant exposure to an extremely low-frequency electromagnetic field (50 Hz, 70 G)	Pubmed, BVS/ Electromagnetic Biology and medicine	Avaliar o efeito da administração concomitante de carboplastina e o campo magnético de frequência extremamente baixa (50Hz 70G) e a administração de carboplastina de campo magnético estático 70 G na linha celular de glioma humano (U-87)
Willie Girald W; Collin A; Izquierdo M./ (2011)	Toxicity and delivery methods for the linamarase/linamarin/glucose oxidase system, when used against human glioma tumors implanted in the brain of nude rats.	Scopus/ Cancer Letters	O Objetivo deste estudo foi encontrar uma janela terapêutica associada ao sistema linamare, e glucose oxidases (Lin/ Lis/ GO), na redução do glioblastoma.
Kranjc S et al (2016)	Electrochemotherapy by pulsed electromagnetic field treatment (PEMF) in mouse melanoma B16F10 in vivo	Pubmed/ Radiology and oncology	Este estudo teve como objetivo demonstrar a utilização do campo magnético pulsado de intensidade de 1T será para a permeabilização das tumorais de melanoma B16F10 in vivo.
Zha M; et al (2018)	Moderate intensity low frequency rotating magnetic field inhibits breast cancer growth in mice	BVS/ Electromagnetic biology and medicine	O objetivo deste estudo foi o campo magnético rotativo de baixa frequência e intensidade moderada é um método físico seguro para inibir o câncer de mama

Crocetti S; <i>et al</i> (2013)	Low Intensity and Frequency Pulsed Electromagnetic Fields Selectively Impair Breast Cancer Cell Viability	Pubmed/ PLoS One	Este estudo teve como objetivo investigar o potencial de campos eletromagnéticos pulsados de frequência e intensidade ultrabaixos para matar células de câncer de mama
Zhu M; <i>et al.</i> 2020)	The Efficacy and Safety of Low-frequency Rotating Static Magnetic Field Therapy Combined with Chemotherapy on Advanced Lung Cancer Patients: A Randomized, Double-blinded, Controlled Clinical Trial	International Journal of Radiation Biology	O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança da terapia de campo magnético por um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado
Yuan L-Q <i>et al</i> (2018)	The Antitumor Effect of Static and Extremely Low Frequency Magnetic Fields against Nephroblastoma and Neuroblastoma	BVS/ Bioelectromagnetics	Este estudo teve como objetivo descrever o efeito antitumoral do campo magnético estático e de frequência extremamente baixa contra tumores nefroblastoma e neuroblastoma.
GELLRICH D; <i>et al</i> (2018)	Modulation of Exposure to Static Magnetic Field Affects Targeted Therapy of Solid Tumors In Vivo	Pubmed/ Anticancer Research	Este estudo teve objetivo analisar diferentes protocolos de exposição ao campo magnético estático sobre o fator de crescimento epidérmico receptores superexpressão de tumores (EGFR), bem como combinação com cetuximabe.
JUENGEL E; <i>et al.</i> (2015)	Amygdalin blocks the in vitro adhesion and invasion of renal cell carcinoma cells by an integrin-dependent mechanism	Pubmed/ International Journal of Molecular Medicine	Objetivo do estudo foi determinar se a amigdalina exerce efeitos antitumorais nas células carcinomas renais e efeitos da atividade metafísica
Makarević J; <i>et al</i> (2016)	Amygdalin delays cell cycle progression and blocks growth of prostate cancer cells in vitro	Scopus/ Life Science	Este estudo, teve como objetivo investigar os efeitos da amigdalina na capacidade de crescimento e do mecanismo celular em três linhagens celulares de câncer de próstata

Mani J; <i>et al.</i> (2019)	AmygdalinModulatesProstateCancerCell AdhesionandMigration In Vitro	BVS/ Nutritionandcancer	O objetivo deste estudo foi investigar se a amigdalina altera a adesão e a invasão em um modelo de cultura celular de câncer de próstata
Makarevic´ J; <i>et al.</i> (2014)	AmygdalinBlocksBladderCancerCellGrowth In Vitro byDiminishingCyclin A and cdk2	Pubmed/ PLoSOne	Este estudo teve como objetivo demonstrar o efeito da amigdalina no bloqueio do crescimento de células cancerosas da bexiga in vitro

Os glicosídeos cianogênicos são substâncias compostas metade de açúcar e metade de α -hydroxynitrile-typeaglycone e são encontrados em muitas plantas uma delas seria a rosáceas. Quando se encontra na presença de um β -glucosidase. O cianeto de hidrogênio, são produzidos pelos glicosídeos cianogênicos que causam a toxicidade (MOSAYYEBI, *et al.* 2020).

O campo magnético é uma corrente elétrica que ao percorrer as espirais de um solenoide produz um campo, variando em uma frequência chamada Hertz (MUSSOI, 2005 e MARCILIO; HABERMANN; GOUVEIA, 2009).

Os principais objetivos encontrados foram a redução da neoplasia e ao aumento do tratamento proposto na permeabilização celular. El-Bialy e Rageh (2013), observaram em seu estudo que 20% dos camundongos tratados com exposição do campo magnético de frequência extremamente baixo tiveram um aumento da quantidade de células danificadas.

El-Masry *et al.* (2020), descobriu que a utilização da vitamina B17 pode ser benéfico para o tratamento do tumor de Ehrlich, pois a vitamina B17 faz apoptose das células tumorais. Crocetti *et al.* (2013), relatou que a utilização do campo magnético de frequência e intensidade ultrabaixo á 20 Hz frequência e com 3 mT de intensidade por 60 minutos diários, aumentou o tempo e ganhou uma maior significância após 3 dias de exposição consecutivas na redução do tumor. No quadro 2 estão relacionados todos os trabalhos analisados quanto aos objetivos encontrados.

Quadro 2: Principais resultados dos artigos selecionados de acordo com os estudos in vitro, in vivo e humanos

Tipo do estudo	autor/ano	intervenção	principais resultados/conclusão
Experimental	El-Bialy NS; Rageh MM. (2013)	Cisplatina, campos magnéticos de frequência extremamente baixa (ELF-MF)	O tratamento com cisplatina e campo magnético de frequência extremamente baixo, aumentou a quantidade de células danificadas em 54% em comparação com 41% dos camundongos tratados com cisplatina sozinha, 20% para camundongos tratados com exposição ao campo magnético de frequência

			extremamente baixo e 9% para o grupo controle. Além disso, o índice mitótico diminuiu significativamente para todos os grupos tratados. A porcentagem de decréscimo para os grupos tratados foi de 70%, 65% e 22%, respectivamente, em comparação com o grupo controle. Além disso, a taxa de crescimento do tumor no dia 12 foi suprimida significativamente para grupos de tratamento em relação ao grupo controle. Esses resultados sugerem que campo magnético de frequência extremamente baixo aumentou a atividade citotóxica da cisplatina e potencializou o benefício do uso de uma combinação de cisplatina em baixa dosagem e campo magnético de frequência extremamente baixo no tratamento do carcinoma de Ehrlich
Experimental	El-Masry T; <i>et al.</i> (2020)	Vitaminina B17	Sessenta camundongos fêmeas foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: (I grupo controle; II grupo VitB17; III, grupo Ehrlich; IV grupo Ehrlich + VitB17). O grupo induzido por tumor de Ehrlich apresentou níveis elevados de Alanina transaminase (ALT), Aspartato transaminase (AST), Fosfatase alcalina (ALP), creatinina, ureia, íons de potássio, colesterol, triglicerídeos, citocina IFN γ , Fator nuclear Kappa B (NF-kb), dano ao DNA, TNF- α , expressões de factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) e teve uma redução associada em albumina sérica, proteínas totais, íons sódio, expressão tumoral NF-kb, Bcl2 e survivina. Tratamento de Ehrlich com vitamina B17 (Ehrlich + VitB17) modula as alterações nas funções hepática e renal, eletrólitos, citocinas, NF-kb e apoptose em camundongos portadores de Ehrlich. Este estudo descobriu o papel curativo da vitamina B17 (amigdalina) que pode ser benéfico para o tratamento de tumores sólidos de Ehrlich com alterações induzidas em camundongos no fígado e funções renais, alterações eletrolíticas, danos ao DNA, Alterações de NF-Kb e TNF α e apoptose.
Experimental	Amiri M; <i>et al</i> (2018)	Campo magnético + carboplatina	Neste projeto, demonstrou que Campo magnético de baixa frequência (50 Hz, 70 G) reduziu a citotoxicidade da carboplatina no glioblastoma humano Células U-87. Uma vez que Campo Magnético de baixa frequência reduziu o efeito apoptótico de carboplatina, possivelmente por meio de uma regulação redox mecanismo, temos que evitar a co-administração de campo magnético e carboplatina na área do tumor, porque o campo magnético diminuiu a toxicidade da droga.

Experimental	Willie Girald W; Collin A; Izquierdo M./ (2011)	linamarina e glicose oxidase	A terapia foi baseada em um gene vegetal que codifica uma b-glucosidase, linamarase (lis), que reagem com o substrato linamarin (lin) produzindo cianeto. Também foi utilizado glicose oxidase (GO) para aumentar o estresse oxidativo e induzir a morte celular no tumor. Para testar in vivo este sistema de terapia gênica suicida (lis / lin / GO), foi utilizado um modelo ortotópico do humano U87MG que são células de glioma, geneticamente modificadas para expressar o gene lis e implantado no cérebro de ratos nus (rnu / rnu). Apesar de sua condição genética, 6% das os animais imunorejeitaram as células xenotransplantadas, dando falsos resultados curativos. Foram realizadas diversas tentativas dos métodos de entrega com sucesso limitado. O coquetel terapêutico, em dosagens que talvez tenha eliminado os tumores cerebrais, é muito tóxico para o animal causando sua prematura morte.
Experimental	Kranjc S.; <i>et al</i> (2016)	campo magnético	A eficácia antitumoral da eletroquimioterapia com injeção intravenosa de cisplatina mediada por campo magnético pulsado foi comparável a eletroquimioterapia convencional com injeção intravenosa de cisplatina, com indução de 2.3 dias e retardo de crescimento tumoral de 3.0 dias, respectivamente. A exposição de tumores apenas a campo eletromagnético pulsado, não teve efeito no crescimento tumoral, assim como a injeção intravenosa de cisplatina só. O efeito antitumoral no tratamento combinado foi relacionado ao aumento da absorção de drogas no células tumorais eletroporado, demonstrado pelo aumento da quantidade de Platinum ligada ao DNA. Aumento de aproximadamente 2 vezes na absorção celular de Platinum foi medida. Os resultados obtidos no modelo de melanoma de camundongo in vivo demonstram o possível uso de induzido por eletroporação de campo eletromagnético pulsado para aplicações biomédicas, como eletroquimioterapia. As principais vantagens da eletroporação mediada por campo eletromagnético pulsado são a aplicação sem contato e indolor, bem como essa eletroporação ser mais eficaz em comparação com eletroporação convencional.
Experimental	Zha M <i>et al.</i> (2018)	Campo Magnético	Foi mostrado que 0-0,15T intensidade moderada 4,2 Hz campo magnético rotativo de baixa frequência e intensidade moderada pode inibir o crescimento do tumor em camundongos com células de

			<p>câncer de mama humano MDA-MB231 e MCF7 por mais de 30%. Em contraste, o crescimento do tumor estromal gastrointestinal humano GIST-T1 não foi inibido por campo magnético rotativo de baixa frequência e intensidade moderada.</p> <p>Em todos os tratamentos de rotação de campo eletromagnético, não houve efeitos adversos aparentes nos órgãos e no corpo de camundongos, peso ou consumo de água / comida. No entanto, o nível de alanina aminotransferase (ALT) foi reduzida em camundongos tratados com Campo Magnético rotativo de baixa frequência de intensidade moderada (LF-RMF) com células MCF7 e GIST-T1, o que indicou alívio no dano ao fígado. Portanto, esse estudo mostra que o campo magnético rotativo de baixa frequência de intensidade moderada pode ser um método físico seguro que tem potencial clínico para ser usado para inibir o crescimento do câncer de mama no futuro.</p>
Experimental	Crocetti S <i>et al</i> (2013)	Campo Magnético	<p>Pode-se observar uma discreta janela de vulnerabilidade das células MCF10 ao campo eletromagnético de intensidade e frequência ultrabaixo, a 20Hz de frequência, 3 mT de intensidade com tempo de exposição de 60 minutos por dia.</p> <p>O dano celular acumulado em resposta a campo magnético ultrabaixo aumentou com o tempo e ganhou significância após três dias de exposição diária consecutiva.</p> <p>Em contraste, os parâmetros campo eletromagnético de intensidade e frequência ultrabaixo determinados a serem mais citotóxico para células MCF-7 de câncer de mama não foram prejudiciais às células MCF-10 normais. as estratégias anticâncer baseadas em PEMF podem representar uma nova abordagem terapêutica para tratar o câncer de mama sem afetar os tecidos normais de uma maneira não invasiva e pode ser potencialmente combinada com os tratamentos anticâncer existentes.</p>
Randomizado	Zhu M; <i>et al</i> (2020)	Campo Magnético	<p>Foram selecionados 77 pacientes e 60 concluíram o estudo. o estudo teve uma duração de 21 dias. Em comparação com o grupo controle, pacientes no grupo campo magnético (66,7% vs 25,9%) estavam experimentando melhora na qualidade de vida no dia 21. Além disso, os pacientes do grupo campo magnético tinham concentrações mais altas de IP-10 e GM-CSF, e menor concentração de sTREM-1 no plasma. No entanto, os dois grupos apresentavam ORR, DCR e PFS semelhantes após o tratamento. Além disso, o tratamento com campo magnético</p>

			não aumentou os eventos adversos no grupo Campo magnético. A terapia com campo magnético pode melhorar a qualidade de vida e modular a concentração de citocinas no sangue em pacientes com câncer de pulmão avançado. Portanto, pode ser aplicado como uma terapia adjuvante junto com a quimioterapia
Experimental	Yuan L-Q; <i>et al</i> (2018)	campo magnético	Em linhas celulares de nefroblastoma e neuroblastoma, incluindo G401, CHLA255, e N2a, após exposição ao campo magnético de 2h por dia, a viabilidade celular diminuiu significativamente após 2 dias. Depois de 3 dias, a taxas de inibição de 17–22% foram alcançadas nessas linhas de células. Além disso, a taxa de inibição foi positivamente associada ao tempo de exposição. Por outro lado, ao usar campo magnético estático apenas enquanto estivesse mantendo a intensidade média de tempo de 5,1mT, a taxa de inibição foi diminuída. Assim, ambos o tempo e a combinação do campo ELF foram positivamente associados ao efeito inibitório desse campo magnético. A exposição ao campo diminuiu a proliferação celular e induziu a apoptose. Uso combinado de campo magnético juntamente com quimioterápicos cisplatina (DDP) foi realizada em experimentos in vitro e in vivo. Em linhas celulares, o tratamento combinacional aumentou ainda mais a taxa de inibição em comparação com o uso único de DDP ou MF. No modelo de tumor de nefroblastoma G401 em camundongos nus, combinação de MF e DDP resultou em diminuição significativa da massa tumoral, e o efeito colateral foi limitado em lesão hepática leve. A exposição ao campo magnético por si só não prejudicou as funções hepáticas ou renais.
Experimental	GELLRICH D; <i>et al</i> (2018)	Campo Magnético	Em contraste com uma curta exposição diária do campo magnético estático com uma tripla exposição por 2 horas, houve uma redução significativa de 46% do crescimento do tumor. Quando adicionado a cetuxinabe à exposição do campo magnético estático não houve nenhum benefício. Não foram visualizados nenhum efeito na microcirculação, na angiogênese ou nas interações leucócito-endotélio.
Experimental	JUENGEL E; <i>et al</i> (2015)	Amigdalina de grãos de damasco	A amigdalina causou reduções significativas na atividade quimiotática, invasão e adesão ao endotélio, colágeno e fibronectina. Usando a análise FACScan, notou-se que a amigdalina também induziu reduções, particularmente em enxágue d5

			<p>e $\alpha 6$, em todas as três linhas de células. Bloqueio funcional de $\alpha 5$ resultou em adesão significativamente diminuída de KTC-26 e A498 ao colágeno e na diminuição do comportamento quimiotático em todas as três linhas de células. O bloqueio da integrina $\alpha 6$ reduziu significativamente atividade quimiotática em todas as três linhas celulares. Assim, sugeriu-se que expor as células de carcinoma renal à amigdalina inibe a propagação metastática e está associado à regulação negativa das integrina $\alpha 5$ e $\alpha 6$. Com isso conclui-se que a amigdalina exerce atividade antitumoral in vitro, e isso pode estar ligado à regulação da integrina.</p>
Experimental	Makarević J; <i>et al</i> (2016)	Amidalina do grão do damasco	<p>Exposição de células tumorais PC3, DU-145 e LNCaP à amigdalina por 24 horas levou a uma redução dependente da concentração no número de células tumorais, com os efeitos mais proeminentes aparentes na presença de 10 mg /ml. A mesma resposta foi observada quando as células tumorais foram tratadas cronicamente com amigdalina por 2 semanas. O teste de exclusão do azul de tripano não revelou nenhum efeito tóxico nas linhas de células tumorais após a exposição a 10 mg /ml de amigdalina. Uma vez que a redução mais forte do crescimento celular foi reduzida por amigdalina 10 mg /ml, esta concentração foi usada para todas as seguintes investigações. Esses achados indicam atividade antineoplásica notável do composto natural, amigdalina, ambas sensíveis à castração e células PCa resistentes à castração. A validação adicional destes dados foram garantidos in vitro e in vivo para esclarecer se amigdalina merece avaliação em futuros ensaios clínicos adequadamente projetados.</p>
Experimental	Mani J; <i>et al</i> (2019)	Amidalina do grão do damasco	<p>A amigdalina reduziu significativamente a atividade quimiotática, migração e adesão de DU-145, mas não de células PC3. A amigdalina elevou a integrina $\alpha 2$ em ambas as linhas celulares. Integrina $\alpha 6$ era reduzido pela amigdalina apenas nas células DU-145, enquanto $\beta 1$ aumentou apenas nas células PC3. O bloqueio funcional revelou uma associação negativa de $\alpha 2$ com quimiotaxia PC3 e DU-145. O aumento de $\beta 1$ correlacionado com quimiotaxia intensificada, a expressão de $\alpha 6$ diminuída com quimiotaxia reduzida. Amigdalina atuou em células cancerosas da próstata in vitro. Isso induziu down-regulation de $\alpha 6$ integrina em DU-145, mas não em células PC3, sugerindo que expor</p>

			certas células do câncer de próstata para amigdalina podem inibir a disseminação metastática promovida por este integrina em particular. Embora os defensores da terapia com amigdalina considerem o cianeto ser responsável pelos efeitos antitumorais, o metabólito benzal-deído pode, pelo menos em parte, também afetar o comportamento das células tumorais
Experimental	Makarevic´ J; <i>et al</i> (2014)	Amidalina do grão do damasco	Exposição das células tumorais à amigdalina (aplicação em dose única) levou a uma redução dependente da concentração no número de célula tumoral, com o efeito mais proeminente aparente na linha celular TCCSUP. Nenhum sinal de toxicidade foi mostrado pelo teste de exclusão de azul tripan. Já que a redução celular mais forte foi observada com amigdalina 10 mg /ml, esta concentração foi empregada para todas as investigações seguintes. O tratamento a longo prazo consistindo em 10 mg /ml de amigdalina, adicionada às células tumorais três vezes por semana durante um período de 2 semanas, mostrou que o crescimento celular foi diminuindo em grau semelhante ao encontrado com o protocolo de tratamento a termo. A amigdalina demonstrou bloquear o crescimento de células cancerosas da bexiga in vitro. Supressão de cdk2 e cíclica, podendo ser um mecanismo relevante, que define como a amigdalina pode parar ou diminuir a proliferação do tumor.

Após a leitura na íntegra dos artigos, foi observado que 8 artigos selecionados eram referentes ao tratamento com campo magnético e 6 artigos eram referentes ao tratamento com substâncias cianogênicas.

Dados citados acima corroboram com Mani *et al.* (2019) e Gellrich *et al.* (2018) que relatam em seus estudos que a terapia com substâncias cianogênicas reduziu a atividade quimiotática, adesão e migração das células tumorais e que o campo magnético aumenta a atividade antitumoral e aumenta a eficácia da quimioterapia abrindo a barreira tumor-sangue.

Quando verificado a exposição da amigdalina nas células tumorais, houve uma redução dependente da concentração no número de célula tumoral, e nenhum sinal de toxicidade foi demonstrado pelo teste azul tripan (MAKAREVIC´ *et al*, 2014). Corroborando com Makarevic´ *et al.* (2014), Ramalho *et al.* (2014), relatou em seu

estudo que a acetona cianidrina, que é uma substância cianogênicas, possui uma forte ação inibitória sobre o crescimento tumoral.

Yuan *et al.* (2018), observaram que nas linhas celulares da nefroblastoma e neuroblastoma, incluindo G401, CHLA255 e N2a, depois de uma exposição ao campo magnético por 2 horas/dia, a viabilidade da célula tumoral diminuiu significativamente após 2 dias de aplicação do campo magnético. Confirmando o que foi descrito, Vadalá M. *et al.* (2016), em seu estudo observou que, a terapia com o campo magnético nas linhas de células tumorais como as feocromocytoma-derivado (PC12), câncer de mama (por exemplo, MCF7, MDA-MB-231 e T47D), e câncer de cólon (SW-480 e HCT-116), apresentaram inibição proliferativa e ruptura do fuso mitótico.

Makarević *et al.* (2016), observaram em seu estudo que a exposição tumoral das células tumorais PC3, DU-145 e LNCaP da linhagem celular de câncer de próstata, a amigdalina em diversas dosagens, levou a uma redução da concentração de células tumorais, com efeitos mais proeminentes na concentração de 10mg/ml de amigdalina. Podemos citar Shi *et al.* (2019), que relatou em sua revisão que a amigdalina exerceu efeito antitumoral nas células tumorais do câncer de colón humano, onde o resultado do cDNA mostrou diferença de grande significado na expressão de células SNU-C4, após o tratamento com dose de 5mg/ml por 24 horas.

No quadro 3 os artigos foram listados de acordo com autor, ano, população, amostra, tipo de neoplasia, dose, ação e efeitos adversos. Os efeitos adversos dos artigos selecionado, foram difíceis de serem encontrados, visto que a maioria dos estudos foram realizado *in vitro*. Dos 6 (100%) artigos apresentados no quadro 3, 4 (66,7%) deles foram realizados *in vitro*, o que facilita a não identificação de efeitos adversos durante a leitura dos artigos.

A substância cianogênicas com menor incidência foi a linamarina sendo relatada por Willie, Collin e Izquierdo (2011). A dose apresentada pelo estudo foi de 36 mg e a substância cianogênicas com maior incidência foi amigdalina, onde a dose predominante nos artigos foi de 10mg/ml. A dose extremamente alta de linamarina, que provavelmente eliminaria os tumores cerebrais, foi muito tóxico aos animais e com isso causou uma morte prematura dos mesmos. Não podendo assim discernir se a dosagem terapêutica eliminaria ou não a célula tumoral.

No estudo apresentado por Garcia-Escudeiro, Gargini e Izquierdo (2008), relata um resultado positivo quanto a combinação entre linamarase e a linamarina associado a um nível menos tóxico de glicose oxidase. Durante o estudo os autores observaram que essa associação aumenta seu potencial terapêutico na linha celular de glioblastoma do cão e sua morte celular foi concluída antes de 48 horas sendo o IC₅₀ em 48 horas de 50 µg/mL, e quando não utilizado a glicose oxidase observou que a morte celular para ser concluída em 48 horas, o IC₅₀ em 48 horas deveria ser de 250 µg/mL.

Em relação a ação das substâncias cianogênicas nos tumores presentes nos artigos, podemos destacar o estudo de Mani et al, (2019), que relata, que a amigdalina agiu sobre as células de câncer de próstata, induzindo a downregulation de $\alpha 6$ integrina em DU-145, mas não nas células PC3, o que sugere que algumas exposições de algumas células neoplásicas de câncer de próstata podem impedir a disseminação metastática.

Quadro 3: Descrição da ação da substância cianogênicas e dos efeitos adversos, de acordo com os estudos in vitro, in vivo e humanos

Autores/Ano	População/Amostra	Tipo de neoplasia	Dose	Ação	Efeitos adversos
El-Masry T; <i>et al</i> (2020).	Camundongos	tumor sólido de Ehrlich (EST)	175 mg / kg de peso corporal / dia	Redução de células cancerosas por apoptose, que regula e inibe a proliferação de células cancerosas para outros órgãos.	alterações nas funções hepática e renal, eletrólitos, citocinas, NF-kb e apoptose em camundongos portadores de Ehrlich
Willie Girald W; Collin A; Izquierdo M (2011).	rato Wistar e in vitro	glioblastoma	36 mg de linamaria e 40 EU/ml de glicose Oxidase	Utilização da terapia baseada em um gene vegetal que codifica uma b-glucosidase, linamarase (lis), que reagem com o substrato linamarin (lin) produzindo cianeto. Foi utilizado a glicose oxidase (GO) para aumentar o estresse oxidativo e induzir a morte celular no tumor.	6% das os animais imunorejeitaram as células xenotransplantadas, dando falsos resultados curativos. O coquetel terapêutico, em dosagens que talvez tenha eliminado os tumores cerebrais, é muito tóxico para o animal causando sua prematura morte.
JUENGEL E; <i>et al</i> (2015).	in vitro	tumor renal, Caki-1, KTC-26 e A498.	10mg/ml de amidalina	amigdalina causou reduções significativas na atividade quimiotática, invasão e adesão ao endotélio, colágeno e fibronectina	Não observou efeitos adversos
Makarević J; <i>et al.</i> (2016).	in vitro	de tumor de próstata humano PC3, DU-145 (resistente à castração) eLNCaP (sensível à castração)	10mg/ml de amidalina	Exposição de células tumorais PC3, DU-145 e LNCaP à amigdalina por 24 h levou a uma redução dependente da concentração no número de células tumorais,comosefeitosmais proeminentes aparentes na presença de 10 mg /ml.	Não houve efeitos adversos
Mani J; <i>et al</i> (2019)	in vitro	tumor de próstata humana PC3	10mg/ml de amidalina	A amigdalina agiu sobre as células do câncer de próstata in vitro, diminuindo o $\alpha 6$ integrina em DU-145, mas não em	Não observou efeitos adversos

		e DU-145(resistente à castração).		células PC3, sugerindo que a exposição de certas células do câncer de próstata para amigdalina podem inibir a disseminação metastática promovida por este integrina particular.	
Makarevic J; <i>et al</i> (2014)	in vitro	RT112, UMUC-3 e TCCSUP (carcinoma de bexiga)	10mg/ml de amigdalina	Reduziu de forma dependente o crescimento e a proliferação em todas as três linhas de células de câncer de bexiga.	Não observou efeitos adversos

Fonte:Autor

Makarevic' *et al.* (2014), observaram os efeitos da amigdalina nos subtipos de integrina α e β , ILK (quinase ligada a integrina) e FAK (quinase de adesão focal), após o tratamento de células de câncer de bexiga (UMUC-3 e RT112) com dose de amigdalina a 10mg/ml por 24 ou 48 horas. Para comprovar a eficácia da amigdalina, os pesquisadores anularam a integrina para avaliar o impacto da queda da mesma na migração e na adesão celular, descobrindo que a adesão e a migração celular UMUC-3 e RT112 foram inibidas após o tratamento e as expressões dos subtipos de integrina α e β , ILK e FAK foram todas diminuídas.

Em estudo realizado com terapia por amigdalina, os pesquisadores combinaram β -glucosidade a um tumor associado a um anticorpo monoclonal (MAb) (HMFG1), este conjugado foi testado *in vitro* quanto a qualidade e a citotoxicidade subsequente à ativação da amigdalina. Verificou-se que apenas altas doses de amigdalina foram citotóxicas para as células HT1376, mas exibiram um efeito citotóxico 36 vezes maior quando combinado com HMFG1-beta-glucosidase.

De acordo com Liczbiński e Bukowska (2018), relatam que em sua pesquisa demonstram a indução por apoptose por amigdalina como aumento do resultado da expressão da proteína Bax e caspase-3 e da expressão reduzida de proteína antiapoptótica Bcl-2. A amigdalina também tem sido amplamente utilizada, nos estudos para inibição do câncer de mama, câncer de pulmão e células cancerígenas de bexiga pela diminuição da expressão da integrina, o que corrobora com o estudo de Makarevic' *et al.* (2014).

He *et al.* (2020), após uma análise em 110 artigos sobre estudos *in vivo* e *in vitro* sobre a amigdalina, foi sugerido que o composto apresentava atividades farmacológicas antitumorais, anti-fibroso, anti-inflamatório, analgésico imunomodulatório, anti-aterosclerose, melhorando o sistema digestivo, sistema reprodutor, a neurodegeneração e a hipertrofia miocárdica, além de reduzir a glicemia. Ademais, estudos revelaram que a toxicidade da amigdalina é causada por seu produto venenoso de decomposição de benzaldeído e cianeto de hidrogênio após sua ingestão via oral. Quando administrada intravenosa a toxicidade era muito menor que a via oral.

No quadro 4 os artigos foram listados de acordo com autor, ano, população, amostra, tipo de neoplasia, dose, ação e efeitos adversos. Os

tumores encontrados foram câncer de pulmão, nefroblastoma e neuroblastoma, adenocarcinoma, câncer de mama, melanoma e tumor de Ehrlich.

Dos 8 estudos selecionados, 2 foram realizados *in vivo*, 2 foram realizados *in vitro*, 3 foram realizados *in vivo* e *in vitro* e 1 foi realizado em humanos. De acordo com Saliev *et al.* (2018), relatou em sua pesquisa que o campo magnético de frequência extremamente baixa (50 Hz) não foi possível causar danos a base oxidativa de DNA, porém se sua intensidade for alta ela pode se tornar genotóxica. Isso corrobora com os resultados obtidos nesse estudo, onde, a frequência do campo eletromagnético de maior prevalência foi o de 50 Hz.

Crocetti *et al.* (2013), investigou que a terapia do campo eletromagnético pulsado de intensidade e frequência ultrabaixa pode induzir a apoptose das células de adenocarcinoma da mama humana (MCF7). Essas exposições foram citotóxicas para a MCF7, mas para as células epiteliais normais não causaram efeito adverso nenhum. Os parâmetros testados foram a frequência de 20 Hz, com intensidade de 3mT e duração de 60 minutos/dia por até 3 dias. Vadalá *et al.* (2016), acrescentam que uma exposição a longo prazo precisa ser estudada nos conceitos de que a eficácia do campo eletromagnético pulsado, está ligada aos parâmetros do sinal, duração, magnitude de exposição, forma do sinal, duração do tratamento, assim como quais serão as células que serão expostas ao campo eletromagnético pulsado.

- Quadro 4: Descrição da ação do campo magnético e dos efeitos adversos, de acordo com os estudos in vitro, in vivo e humanos

Autores/Ano	População/Amostra	Tipo de neoplasia	Dose	Ação	Efeitos adversos
El-Bialy NS; Rageh MM./2013	camundongos	tumor de Ehrlich	50 Hz, 10 mT	campo magnético de frequência extremamente baixa aumentou a atividade citotóxica da cisplatina e potencializou o benefício do uso de uma combinação de cisplatina em baixa dosagem e campo magnético de frequência extremamente baixa no tratamento do carcinoma de Ehrlich.	O tratamento com cisplatina e campo magnético de frequência extremamente baixo aumentou o número de células danificadas em 54% em comparação com 41% para camundongos tratados com cisplatina sozinha, 20% para camundongos tratados por exposição a campo magnético de frequência extremamente baixo, e 9% para o grupo controle
Amiri M; <i>et al</i> (2018).	in vitro	Glioblastoma (células U-87)	50Hz, 70 G	Avaliação do apoptose nas células U-87.	Campo eletromagnético reduziu a apoptose efeito da carboplatina, possivelmente através de um mecanismo de regulação redox
Kranjc S, <i>et al</i> (2016).	camundongos	B16F10 melanoma	80 Hz, 340 μ s de duração de pulso	Eficácia antitumoral de tratamentos foi avaliada por ensaio de retardo de crescimento tumoral,	Não houve toxicidade sistema

				a captação de platina (Pt) em tumores e soro, bem como Pt ligado ao DNA nas células e Pt na fração extracelular foram medidos por acoplamento indutivo espectrometria de massa de plasma.	
Zha M; <i>et al</i> (2018).	camundongos e in vitro	câncer de mama humano MDA-MB231 e células MCF7 linhas, e o tumor estromal gastrointestinal humano	2,5 Hz, 3,3 Hz e 4,2 Hz e intensidade 0–0,15 T	Inibir o crescimento do tumor em camundongos com células de câncer de mama humano MDA-MB231 e MCF7.	não houve efeitos adversos aparentes nos órgãos e no corpo de camundongos, peso ou consumo de água / comida
Crocetti S <i>et al</i> (2013).	in vitro	adenocarcinoma humano MCF7 e células humanas não tumorais células MCF10	20 - 50Hz com intensidade de 2 - 5 mT	investigamos o potencial de campos eletromagnéticos pulsados de frequência e intensidade ultrabaixa (PEMFs) para matar células de câncer de mama.	Não houve dano durante as células normais durante os testes.
Zhu M; <i>et al</i> (2020)	Humanos	câncer de pulmão	7,5 Hz	Avaliar a eficácia e a segurança do campo magnético em pacientes com câncer de pulmão avançado durante 21 dias.	Não foi descrito nenhum efeito colateral
Yuan L-Q; <i>et al</i> (2018)	in vitro e camundongos	nefroblastoma e neuroblastoma	50 HZ, 5,1 militesla (mT)	Inibição dos tumores nefroblastoma e neuroblastoma utilizando o campo	No modelo de tumor de nefroblastoma G401 em camundongos nus,

				magnético e podendo ser associado também a cisplatina.	combinação de campo magnético e cisplatina resultou em um efeito colateral limitado em lesão hepática leve
GELLRICH D; <i>et al</i> (2018).	Ratos e in vitro	tumores LLC-1 - Câncer de pulmão de Lewis	587 mT	Analisar diferentes protocolos de exposição ao campo magnético estático, sobre fator de crescimento epidérmico com receptores de superexpressão de tumores (EGFR), bem como suas combinações com cetuximabe.	Não houve nenhum dano colateral registrado.

Krajanc *et al.* (2016), a exposição dos tumores de melanoma B16F10, ao campo eletromagnético pulsado, realizada 3 minutos após a aplicação da droga cisplatina, utilizando uma frequência de 80 Hz e 340 μ s de duração, resultou em uma redução significativa do crescimento tumoral. Porém o efeito antitumoral teve um maior significado após a eletroquimioterapia convencional em comparação a eletroquimioterapia mediada por campo eletromagnético pulsado.

De acordo com Saliev *et al.* (2014), alguns estudos relatam que uma forma de direcionamento de elementos estruturais que contêm ferro como a holotransferrina, podem auxiliar na redução dos tumores. Em alguns estudos, foram experimentalmente testados, demonstraram que o campo eletromagnético a 60 Hz, afeta uma expressão de transferrina humana, que desempenha um papel fundamental na homeostase de ferro em um organismo.

Crocetti *et al.* (2013), relataram em seu estudo com células de câncer de mama MCF7 e suas células normais MCF10, foram expostas ao campo eletromagnético de frequência e intensidade ultrabaixo de 20 Hz, com magnitude de intensidade de 3mT e duração de exposição de 60 minutos. Nessa intensidade pode-se observar uma pequena abertura de vulnerabilidade nas células MCF7 após 3 dias consecutivos de exposição o dano celular aumentou. Fan *et al.* (2020), relataram em seu estudo com campo magnético estático, que o campo magnético estático com dose moderada (~150mT) acelerou a proliferação celular, mas inibiu a migração de células cancerígenas de mama 4T1 e encurtou o comprimento do telômero. Com isso esse estudo, sugere o uso do campo magnético estático para inibir a metástase no tratamento do câncer.

Amiri *et al.* (2018), em um estudo com a célula de glioma humano (U-87), investigou o efeito da administração de carboplastina e campo eletromagnético de 50 Hz e o a carboplasitna e o campo magnético estático de 70 G. Foi demonstrado que o campo magnético reduziu a apoptose do efeito da carboplastina. Já Cheng *et al.* (2015), relata em seu estudo que a utilização de um campo eletromagnético de frequência de 20 Hz, intensidade de 1T rotativo por 30 minutos não produz nenhum efeito de aquecimento e por isso não há danos. Quando o estudo foi realizado in vivo, com uma frequência de 20 Hz, com 1 Tesla rotativo por 7 dia, o tratamento reduziu com sucesso o tamanho do tumor cerebral e aumenta a taxa de sobrevivida dos camundongos.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que, as substâncias cianogênicas tem se mostrado eficiente, na redução de tumores, porém dependendo da dosagem administrada ela poderá ser letal.

O campo magnético tem se mostrado eficiente quanto a redução dos tumores na frequência de 50 Hz.

Os principais efeitos adversos produzidos pelas substâncias cianogênicas nos estudos foram a alteração hepática e renal, de eletrólitos, citocinas e NF-Kb.

Já no campo magnético os principais efeitos adversos foram o aumento do dano celular, redução do apoptose das células tumorais quando o campo magnético foi associado a carboplatina e lesão hepática leve.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. L.; REINA, A. L. L. C; MONTANARI, C. A; DONNICI, C. L Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específico que interagem com o DNA: Uma introdução. **Quim Nova**, v. 28, n. 1, p.118-129, 2005.

AMIRI, M; BASIRI, M; ESKANDARY, H; AKBARNEJAD, Z; ESMAEELI, M; MASOUMI-ARDAKANI, Y; AHMADI-ZEIDABADI, M Cytotoxicity of carbocation on human glioblastoma cells is reduced by the concomitant exposure to an extremely low-frequency electromagnetic field. **Electromagn biology and Medicine**, v. 37, n. 3, p. 138-145, 2018.

BALICK, M.; COX, P. Plants, peoples and culture: the science of ethnobotany. 2^a ed. New York: Scientific American Library. 1997.

BARBOSA, M. P.; PETTERINI, F. C.; FERREIRA, R. T. Avaliação do Impacto da política de expansão das universidades federais sobre as economias municipais. In: **Associação Nacional dos Centros de Pós- Graduação em Economia**. [S. l.]. 2015. Disponível em: https://www.anpec.org.br/encontro/2015/submissao/files_l/i12-6599011d2e3082ef34b038002f88e41c.pdf >. Acesso em 8 ago. 2021.

BECKER, R. O. Electromagnetic forces and life process. **Technology Review (MIT)** 75:32-38, 1972.

BLAHETA, R. A. NELSON, K.; HAFERKAMPA, X.; JUENGEL, E. Amygdalin, quackery or cure? **Phytomedicine**, v. 23, Issue 4, 2016, Pages 367-376, ISSN 0944-7113, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.02.004>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física. / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sumario_executivo_politicas_acoes_prevencao_cancer.pdf

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

BURROWS, G. E. Cyanidintoxication in sheep: Therapeutics. **Veterinary Human Toxicology**, v. 23, p. 22-28. 1981.

BRASIL. Ministério da Saúde. RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Espécies vegetais. DAF/SCTIE/MS – RENISUS - 2009. Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf> Acesso: em 20 jul. 2021

BRASIL. Ministério da saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos de risco e prognóstico. 1ª edição. Brasília, 2014.

CAMARA, A. C. L.; DALCIN, L.; SOTO-BLANCO, B, Benito Patogênese, sinais clínicos e epidemiologia das intoxicações por plantas cianogênicas no nordeste brasileiro. *Semina: Ciências Agrárias* [on-line]. 2014, 35(4), 1961-1971 Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445744142049>

CEDOC. **Manual/Tutorial Mendeley**. Universidade Estadual de Campinas Instituto de Economia Elaborado por Biblioteca IE/CEDOC, 2017. Disponível em: https://www.eco.unicamp.br/biblioteca/images/arquivos/pdf/Tutorial_Mendeley_Pietra.pdf Acesso em: 22 ago. 2021.

CEREDA, M. P.; MATTOS, M. C. Y. Linamarin: the toxic compound of cassava. **Journal of Venomous Animals and Toxins**, v. 2, p. 6-12. 1996.

CHENG, Y; MUROSKI, R.A; PETIT, D.C.M.C; MANSELL, R; VEMULKAR, T; MORSHED, R.A; HAN, Y; BALYASNIKOVA, I.V; HORBINSKI, C.M; HUANG, X; ZHANG, L; COWBURN, R.P; LESNIAL, M.S Rotating magnetic field induced oscillation of magnetic particles for in vivo mechanical destruction of malignant glioma. **Journal of controlled release: oficial journal of the controlled Release Society**. V.223, p. 75-84, 2016.

COELHO-FERREIRA, M. R. **Identificação e valorização das plantas medicinais de uma comunidade pesqueira do litoral paraense (Amazônia brasileira)**. 2000. 269 p. Tese (Doutorado em Botânica) – Universidade Federal do Pará, Museu Paraense Emílio Goeldi/EMBRAPA, Belém.

COSTA, R. J. O. **Perfil fitoquímico do extrato etanólico das folhas de *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. e avaliação da sua atividade toxicológica, antitumoral e antibacteriana**. 2018. 82f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Área de concentração: Produtos Naturais e seus compostos bioativos. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

CROCETTI, S; BEYER, C; SCHADE, G; EGLI, M; FRÖHLICH, J; FRANCO-OBREGÓN, A. Low intensity and frequency pulsed electromagnetic Fields selective lyimpair breast câncer cell viability. **PLoSOne**. v. 8, n.9,

DAVIS, S.; MIRICK, D. K.; STEVENS, R. G. Night shift work, light at night, and risk of breast câncer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n. 20, October 17, 2001. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=F8BEBD09392A4A70599367FEBD79085E?doi=10.1.1.1005.5902&rep=rep1&type=pdf> Acesso em: 13 out. 2021.

DEEKS JJ, HIGGINS JPT, ALTMAN DG. CHAPTER 9: ANALYSING DATA AND UNDERTAKING META- ANALYSES. IN: HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

EL-BIALY, N; RAGEH, M.M. Extremely low-frequency magnetic field enhances the therapeutic efficacy of low-dose cisplatin in the treatment of Ehrlich carcinoma. **Biomed research international**, v.2013, 2013.

EL-MASRY, T; AL-SHAALAN, N; TOUSSON, E; BUABEID, M; AL-GHADEER, A. Potential therapy of vitamin B17 against Ehrlich solid tumor induced changes in Interferon gamma, Nuclear factor kappa b, DNA fragmentation, p53, Bcl2, survivin, VEGF and TNF- α Expressions in mice. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 33, n.1, p. 393-401, 2020.

FAN, Z; HU, P; XIANG, L; LIU, Y; HE, R; LU, T A static magnetic field inhibits the migration and telomerase function of mouse breast cancer cells. **Biomed research international** v. V. 2020, p.9, 2020.

FERLAY, J; SOERJOMATARAM, I; ERVIK, M; DIKSHIT, R; ESER, S; MATHERS, C; REBELO, M; PARKIN, D.M; FORMAN, D; BRAY, F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC **Cancer Base**, v. 1, n. 11, 2013.

FURTADO, J.L.B; BEZERRA, C.W.B; MARQUES, E.P; MARQUES, A.L.B. Cianeto em tiquiras: riscos e metodologia analítica. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, v.27, n.4, p. 694-700, 2007.

GALVÃO, C.M.; SAWADA, NO.; TREVIZAN, M.A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. v.12, n.3, p.549-56, 2004

GARCIA-ESCUADERO, V; GARGINI, R; IZQUIERDO, M. Glioma regression in vitro and in vivo by a suicide combined treatment. **Molecular cancer research: MCR**, v.6, n. 3, p, 407-417, 2008.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. M.; CAMARGO, K. G.; BARROS, M. E.; JUSTINO SILVA, S. R.; TADDEI, J. A. A. C.; SIGULEM, D. M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 17, n. 4, p. 491-505, 2004.

GIRALD, W; COLLIN, A; IZQUIERDO, M. Toxicity and delivery methods for the linamarase/linamarin/glucose oxidase system, when used against human glioma tumors implanted in the brain of nude rats. **Cancer Letters**, v. 313, n.1, p. 99-107, 2011.

GELLRICH, D.; SCHMIDTMAYER, U.; ECKRICH, J.; HAGEMANN, J.; BECKER, S.; STRIETH, S. Modulation of Exposure to Static Magnetic Field Affects Targeted Therapy of Solid Tumors In Vivo. **Anticancer Res.**, Aug; v. 38, n. 8, p. 4549-4555, 2018. Disponível <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30061221/> Acesso em: 12 out. 2021.

GYE, M.C; PARK, C.J. Effect of electromagnetic field exposure on the reproductive system. **Clin Exp ReprodMed**; v.39, n.1, p.1-9, 2012.

HAYT, W. H; BUCK, J. A. **Eletromagnetismo**. Editora McGraHill, São Paulo - SP, 2011.

HE, X-Y; W, L-J; WANG, W-X; XIE, P-J, CHEN, Y-H, WANG, F. The ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology of genus *Albizia*: A review. **Journal of ethnopharmacology**, v. 254, 2020.

HIGGINS JPT, THOMPSON SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine* 2002; 21:1539-58.

HIGGINS JPT, THOMPSON SG, DEEKS JJ, ALTMAN DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557-60

HUGHES, S; MCBAIN, S; DOBSON, J; HAJ, A.J.E. Selective activation of mechanosensitive ion channels using magnetic particles **J R Soc Interface.**, v.5, n. 25, p. 855–863, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA/ INCA. Estimativa 2020: Estatísticas de câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> Acesso em: 12 out. 2021

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014**: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em:

http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA/INCA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> Acesso em: 13 jul. 2021.

KELLERMEYER, L. et al. “Covidence e Rayyan.” *Journal of the Medical Library Association*: JMLA v. 106, n.4, p. 580-583, 2018

KOH, E. K.; RYU, B.-K.; JEONG, D.-Y.; BANG, I.-S.; NAM, M. H.; CHAE, K.-S. A 60-Hz sinusoidal magnetic field induces apoptosis of prostate cancer cells through reactive oxygen species. **Int J Radiat Biol**, v.84, n. 11, p.945-55, 2008.

KOZISSNIK, B; BOHORQUEZ, A.C; DOBSON, J; RINALDI, C. **Magnetic fluid hyperthermia: Advances, challenges, and opportunity**. International Journal of Hyperthermia, 2013.

KRANJC, S; KRANJC, M; SCANCAR, J; JELENC, J; SERSA, G; MIKLAVCIC, D. Electrochemotherapy by pulsed electromagnetic field treatment (PEMF) in mouse melanoma B16F10 in vivo. **Radiology and oncology**, v. 50, n. 1; p. 39-48, 2016.

LAI, H.; SINGH, N. P. Melatonin and N-tert-butyl- α -phenylnitron block 60-Hz magnetic field-induced DNA single and double strand breaks in rat brain cells. **JOURNAL OF PINEAL RESEARCH**, v. 22, issue 3. 30 January 2007
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1997.tb00317.x>

LAURELL, A. C. La salud-enfermedad como proceso social. **Revista Latinoamericana de Salud**, México, 2, 1982, p. 7-25. Trad. E. D. Nunes.
Disponível em:
https://uniasus2.moodle.ufsc.br/pluginfile.php/6126/mod_resource/content/1/Conteudo_on-line_2403/un01/pdf/Artigo_A_SAUDE-DOENCA.pdf Acesso em: 4 jun. 2021.

LECHTER, G. S. A radiação eletromagnética. **PC Mag Bras**. 44-54, dez, 1991.

LICZBINSKI, P; BUKOWSKA, B. **Immunopharmacology and immunotoxicology**, v. 40, n. 3, p. 212-218, 2018.

MAKAREVIC, J; RUTZ, J; JUENGEL, E; KAULFUSS, S; REITER, M; TSAUR, I; BARTSCH, G; HAFERKAMP, A; BLAHETA, R.A. **Plos One**, v.9, n. 8, 2014.

MAKAREVIC, J; TSAUR, I; JUENGEL, E; BORGMANN, H; NELSON, K; THOMAS, C; BARTSCH, G; HAFERKAMP, A; BLAHETA, R.A. Amygdalin delays cells cycle progression and blocks growth of prostate cancer cell in vitro. **Life sciences**, v.147, p. 137-142, 2016.

MANI, J; NEUSCHÄFER, J; RESCH, C; RUTZ, J; MAXEINER, S; ROOS, F; CHUN, F. K-H; JUENGEL, E; BLAHETA, R.A. **Nutrition and cancer**, v. 72, n. 3, p. 528-537, 2020.

MARCILIO, I; HABERMANN, M; GOUVEIA, N. Campo magnéticos de frequência extremamente baixa e efeitos na saúde: revisão da literatura e. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 12, n. 2, p. 105-123, 2009.

MARINO, A. A; MORRIS, D. M 1999. **Chronic electromagnetic stressors in the environment: a risk factor in human cancer**. Shreveport, 1999.
Disponível em <<http://www.ortho.lsu.edu/faculty?Marino/Papers/Cite67>>
Acesso em 2021.

MOSAYYEBI, B; IMANI, M; MOHAMMADI, L; AKBARZADEH, A; ZARGHAMI, N; EDALATI, M; ALIZADEH, E; RAHMATI, M. An update on the toxicity of cyanogenic glycosides bioactive compounds: Possible Clinical Application in targeted cancer therapy. **Materials Chemistry and Physics**, v.246, 2020.

MUKHERJEE, S. O Imperador de todos os males: uma biografia do cancer. São Paulo: Companhia das Letras, 2012.

MURAGAKI, Y.; ISEKI, H.; MARUYAMA, T.; KAWAMATA, T.; YAMANE, F.; NAKAMURA, R.; KUBO, O.; TAKAKURA, K.; HORI, T. Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery. **Acta Neurochir Suppl.** v. 98, p. 67-75, 2006. doi: 10.1007/978-3-211-33303-7_10. PMID: 17009703.

MUSSOI, F. L. R. **Fundamentos de Eletromagnetismo**. CEFET Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **SystVer.** v. 5, 210 2016. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, v. 372, 2021.

PIRES, C.A.A; FAYAL, A.P; CAVALCANTE, R.H; FAYAL, S.P; LOPES, N.S; FAYAL, F.P; SANTOS, M.A.L. Câncer de pele: caracterização do perfil e avaliação da proteção solar dos pacientes atendidos em serviço universitário. **J. Health Biol Sci**, v.6, n.1, p.54-59, 2018.

QADIR, M; FATIMA, K. Review on Pharmacological Activity of Amygdalin. **ArchCan Res, Paquistão**, v.5, n.4, p.160, 2017.

RAMALHO, R.T; AYDOS, R.D; CEREDA, M.P; Evaluation of acetone cyanohydrin effect in “in vitro” inactivation of the Ehrlich ascites tumor cells. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 25; n.1; 2010.

RAMALHO, R.T; AYDOS, R.D; SCHETTERT, I; ASSIS, P.V; CASSINO, P.C. Sulfane sulfur deficiency in malignant cells, increasing the inhibiting action of acetone cyanohydrin in tumor growth, **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.28; n.10; 2013.

RAMALHO, R.T; AYDOS, R.D; SCHETTERT, I; CASSINO, P.C. Histopathological evaluation of tumor necrosis and volume after cyanogenic chemotherapy. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 29; n. 2; 2014

RIGHI, L. A. **Eletromagnetismo para Engenharia Elétrica**. Editora Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, Santa Maria - RS, 2013.

RUFINO, M. N. et al. **Sintomatologia Clínica, Alterações Bioquímicas e Teciduais Observados Após Administração Oral de Acetona Cianidrina no Modelo Murino**. 2014. 59f. Tese (Mestrado em biotecnologia aplicado a saúde)

- Programa de PósGraduação em Biotecnologia da Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, MS, 2014.

SALIEV, T; BEGIMBETOVA, D; MASOUD, AR; MATKATIMOV, B. Biologicaleffectsof non-ionizing electromagneticefields: Twosidesof a coin. **Progress in biophysicsand molecular biology**. V. 141, p. 25-36, 2019.

SHI, J; CHEN, Q; XU, M; XIA, Q; ZHENG, T; TENG, J; LI, M; FAN, L. **Cancer Medicine**. V. 8, n. 6, p. 3004-3011, 2019.

SHINKAI, M; UEDA, K; OHTSU, S; HONDA, H; KOHRI, K; KOBAYASHI, T. Effect of functional magnetic particles on radiofrequency capacitive heating: an in vivo Study. **Jpn J Cancer Res**. 2002; v.93; p.103-8; 2002.

SILVA, S.L; SILVA, S.F.R; FARIAS, I.N; MOTA, R.S; MORAES, M.E; CAMPOS, H.H; FERREIRA, F.V; FILHO, M.O.M. Um novo modelo de isolamento do tumor de Walker utilizando o gradiente de Ficoll-Hypaque. **Acta Cirurgica Brasileira**.; v. 21, n.2, p.101-105; 2006.

SIEGEL, R.L; MILER, K.D; JEMAL, A. CancerStatistics, **CA: a CancerJournal for Clinicians**; v.65; n.1; p. 5-29; 2015.

TEIXEIRA, L. A.; FONSECA, C. O. **De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do Câncer no Brasil** [Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2007 172p p. ISBN: 978-85-334-1446-4. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_desconhecida_saude_publica.pdf

VADALÀ, M; MORALES-MEDINA, J.C; VALLELUNGA, A; PALMIERI, B; LAURINO, C; LANNITTI, T. **Cancer Medicine**, v.5, n. 11, p. 3128-3139, 2016.

WHO - World Health Organization, 2006. What are electromagneticfields? Disponível em <http://www.who.int/peh-emf/about/WhatisEMF/en/> [acessado em 9 de junho de 2008]

YUAN, L-Q; WANG, C; ZHU, K; LI, H-M; GU, W-Z; ZHOU, D-M; LAI, J-Q; ZHOU, D; LV, Y; TOFANI, S; CHEN, X. The antitumoreffect os staticandextremelylowfrequencymagneticfiedsagainstnephroblastomaandneuroblastoma. **Bioelectromagnetics**, v. 39, n. 5, p. 375-385, 2018.

ZABLOTSKII, V; POLYAKOVA, T; LUNOV, O; DEJNEKA, A. How a High-Gradient Magnetic Field Could Affect Cell Life. **Sci Rep**; v.6; p.37407; 2016.