



Aspectos da terapia etnofarmacológica associados à atividade antitumoral

Ethnopharmacological aspects of therapy associated with antitumor activity

Glauco Jonas Lemos Santos*¹, Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro²

¹ Médico Veterinário, doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV) – Universidade Estadual do Ceará (UECE), Avenida Silas Munguba, 1700, Bairro Itaperi, CEP: 60.714-502. Fortaleza – Ceará. Autor para correspondência. E. Mail: glaucojonasls@hotmail.com

¹ Farmacêutica, professora adjunta da Faculdade de Veterinária (FAVET – UECE) e Pesquisadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV) – Universidade Estadual do Ceará (UECE), Avenida Silas Munguba, 1700, Bairro Itaperi, CEP: 60.714-502. Fortaleza – Ceará. csnpdiana@hotmail.com

Resumo: O estudo etnofarmacológico contribui para a descoberta de novos fármacos e de forma especial, aqueles voltados para a terapia anticancer. Os tumores acometem diversos tecidos de forma benigna ou maligna. Nesta última situação inclui-se além do crescimento anormal das células, a invasão de novos tecidos em virtude da dispersão das células tumorais, conduzindo o indivíduo à morte em muitos casos. Uma vez que os medicamentos anticancerígenos afetam gravemente as células normais, ressalta-se que o uso de extratos de plantas e produtos derivados no tratamento do câncer é de fundamental valor no controle de doenças crônicas. A utilização de plantas medicinais estende-se por todos os continentes, variando na disponibilidade vegetal específica/nativa e nos valores culturais e históricos dos povos. A validação científica de preparações medicinais utilizadas popularmente acaba levando não só a confirmação de novas formas de se tratar o câncer, mas de forma paralela nos leva a compreender, por meio dos ensaios pré-clínicos, o mecanismo de ação de compostos bioativos sobre as células tumorais.

Palavras-chave: etnofarmacologia, fitoterápicos, cancer

Abstract: The ethnopharmacological study contributes to the discovery of new drugs and especially those facing anticancer therapy. Tumors affect various tissues in a benign or malignant way. Malignant form includes abnormal growth of cells, invasion of new tissues by tumor cells dispersion in the organism resulting in death in many cases. Since anticancer drugs severely affect normal cells, it is noteworthy that the use of plant extracts and derivatives in cancer treatment is of fundamental value in chronic diseases control. The use of medicinal plants spans all continents, ranging in specific/native plant availability, cultural and historical values. The scientific validation of medicinal preparations used popularly not only ends up taking the confirmation of new ways to treat cancer, but in parallel leads us to understand, by means of pre-clinical trials, the action mechanism of bioactive compounds on cells tumor.

Key words: ethnopharmacology, herbal medicine, cancer

Autor para correspondência. E. Mail: * glaucojonasls@hotmail.com

Recebido em 2.12.2016. Aceito em 18.8.2016

<http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20160042>

Introdução

A etnofarmacologia é a ciência que busca avaliar e validar cientificamente o conhecimento popular acerca de preparações medicinais de determinado grupo étnico ou social, relacionado a sistemas tradicionais de medicina. Ressalta-se que o método etnofarmacológico investiga as possibilidades e hipóteses referentes aos conhecimentos tradicionais, investigando o que provoca os efeitos dos "fármacos tradicionais" e utilizando para isso o emprego de métodos farmacológicos padronizados (WALLER et al., 1993; FABRICANT & FARNSWORTH, 2001; GERTSCH, 2009).

O estudo etnofarmacológico é complexo e diversificado, pois a Terra é um verdadeiro reservatório de compostos bioativos de valor muito superior as 400 mil espécies de plantas conhecidas atualmente, onde apenas uma pequena porcentagem é utilizada medicinalmente e uma porcentagem ainda menor foi ou está sendo submetida ao crivo da ciência experimental acerca da sua atividade farmacológica potencial (PELLEGRINA et al., 2005). Assim, a matéria vegetal têm sido e continuará sendo uma importante fonte de novos agentes terapêuticos por muitos anos, ressaltando o crescente enfoque no potencial antiinflamatório

(Ghosh et al., 2010), antiproliferativo (Mesquita et al., 2009; Yu et al., 2011) e anticancerígeno das plantas (GOUN et al., 2002; NEWMAN et al., 2002).

Os produtos naturais têm sido o pilar da quimioterapia para o tratamento do câncer nos últimos 30 anos (BARBERENA et al., 2004). Mais de 70% das drogas anticâncer aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (agência de vigilância de drogas e alimentos nos EUA) podem ser rastreadas de volta à sua origem até as plantas, tradicionalmente usadas como remédios antigos para várias doenças. A Identificação de compostos bioativos de plantas medicinais tornou-se uma área muito ativa de pesquisa farmacêutica. Esse entusiasmo surgiu porque os tratamentos atuais de doenças malignas e inflamatórias eventualmente não são satisfatórios. Ainda que a quimioterapia permaneça como estratégia convencional para o tratamento de câncer, muitas vezes os tratamentos são comprometidos devido a quimioresistência de determinados tipos de cânceres (WONG et al., 2012).

Em 2011, o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstrou que cerca de 12,7 milhões de pessoas foram diagnosticadas com câncer em todo o mundo. Ainda no mesmo documento, mais de 21 milhões de novos casos

de câncer e 13 milhões de mortes são esperadas até 2030 (ZONG et al., 2012). Trata-se da segunda doença mais fatal no mundo e cuja mortalidade é precedida apenas pelas doenças cardiovasculares (XIE et al., 2013).

Nesse sentido, o objetivo dessa revisão é reforçar a importância do estudo etnofarmacológico na descoberta de novos fármacos por todo mundo e na evidência de como o câncer pode ser combatido através da atuação de diferentes compostos bioativos presentes nas plantas.

O câncer

Por definição, o câncer é o crescimento anormal de células que ao formar massas denominadas tumores podem conduzir o indivíduo à morte (MBAVENG et al., 2011). Entende-se que originalmente estas células modificadas são geradas a partir de um desequilíbrio no organismo e pelo menos 200 tipos celulares podem potencialmente se modificar, gerando células cancerígenas (MADHURY & PANDEY, 2009). A principal característica dessa enfermidade é a perda de controle da proliferação/diferenciação celular e posterior invasão dos órgãos e tecidos. Os tumores podem ser classificados em benignos ou malignos em virtude de sua natureza autolimitante ou não, nível de agressividade e capacidade de metastização (MESQUITA et al., 2009).

A transformação da célula normal para cancerígena envolve três fases distintas: iniciação, promoção e progressão (SHUKLA &

KALRA, 2007). A promoção e a progressão do câncer dependem de muitos fatores, dentre os quais destacam-se a angiogênese, definida como um processo no qual uma rede de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, emerge (AHN et al., 2007). O estudo da gênese do processo neoplásico, como ele se inicia e se desenvolve é importante para que possam ser descobertas formas de interrompê-lo em suas diferentes fases e em seus diferentes tipos.

Os tipos de câncer mais comuns variam de acordo com o sexo, idade, predisposições genéticas, fatores ambientais, estilo de vida e cultura do país. Geralmente nos homens prevalecem os tumores de pulmão, próstata, cólon/reto, cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, estômago, pelve renal (rins) e pele (melanoma). Nas mulheres, prevalecem os tumores de mama, leucemia, linfoma tipo não-Hodgkin, melanoma, tireóide, bexiga, rins, cólon/reto, ovário, colo do útero, cavidade oral e estômago (PARKIN et al., 2001; EDWARDS et al., 2005; KAMANGAR et al., 2006).

Partindo do princípio de que cada tipo de tumor suscita uma forma de abordagem específica na execução do tratamento, ao longo do tempo foram criados protocolos e ferramentas que auxiliam no combate do câncer. A quimioprevenção do câncer visa prevenir, estagnar ou reverter ou fase de iniciação da carcinogênese ou a progressão de células neoplásicas para malignidade, tendo sido uma área ativa de pesquisa por várias décadas (BAEK et al., 2009). Uma vez determinado o tipo de

câncer que veio a acometer o indivíduo, podem ser empregadas técnicas de excisão cirúrgica, crioterapia, quimioterapia ou radioterapia (LERNER & KENNEDY, 1992; EDWARDS et al., 2005; SPAHN & WILKUND, 2012). Uma vez que os medicamentos anticancerígenos afetam gravemente as células normais, ressalta-se que o uso de extratos de plantas e produtos derivados no tratamento do câncer é de fundamental valor no controle de doenças malignas.

A etnofarmacologia na terapêutica antitumoral pelo mundo

A utilização de plantas medicinais estende-se por todos os continentes, variando na disponibilidade vegetal específica/nativa e nos valores culturais e históricos dos povos. A seguir, alguns exemplos de estudos etnofarmacológicos recentes espalhados por todo o mundo serão apresentados.

A) América

No continente americano, a *Curcubita andreana* (*Curcubitaceae*) revelou possuir efeito antiinflamatório e anticancerígeno em modelo experimental de cultivo celular de hepatocarcinoma (*in vitro*) e de tumor ascítico de Ehrlich (*in vivo*) devido à presença da curcubitacina, ressaltando a importância de seu consumo na profilaxia da inflamação e do tumor (JAYAPRAKASAM et al., 2003) (Tabela 1). Foram isolados dois compostos da família das curcubitacinas: Curcubitacina glucosídica E e I. Esses compostos mostraram-se eficazes no

combate a células tumorais, sendo importantes no prolongamento da sobrevivência e normalizando parâmetros bioquímicos dos camundongos. Ressalta-se que ainda que o mecanismo de ação antitumoral dessa substância ainda não seja bem elucidado, acredita-se que haja uma correlação com a atividade antiinflamatória dessa molécula pela inibição de COX-2 (JAYAPRAKASAM et al., 2003; AYYAD et al., 2012) (Tabela 3).

Muitas plantas utilizadas medicinalmente são ricas em flavonóides, um grupo de moléculas complexas que possuem propriedades antiinflamatórias, antioxidantes e potencialmente antitumorais. Os flavonóides dividem-se nas seguintes sub-classes: flavonas, flavanonas, flavonóis, flavanonolóis, antocianidinas, e biflavonóides (Tabela 3) (CABRERA et al., 2007). Seu mecanismo de ação antitumoral reside na liberação de vários radicais livres, inibição da inflamação, induzindo enzimas de fase II, suprimindo a proliferação celular, adesão e invasão, indução de diferenciação celular, parada do ciclo celular, apoptose, regulação de hormônios esteróides e metabolismo do estrogênio através de moléculas alvo, incluindo moduladores de COX-2, iNOS, quinona redutase, catalase e glutatona peroxidase, oncogenes genes supressores de tumores, receptores do factor de crescimento, tioredoxina redutase, timidilato-sintase (CABRERA et al., 2007; PARK et al., 2012). Estão presentes em muitas verduras e frutas, dentre as quais se destaca a *Vitis vinifera* (Vitaceae). O extrato metanólico obtido da casca da uva associado a

infusões de chá verde apresentou capacidade antitumoral citotóxico e antiproliferativo *in vitro* em linhagem de células neoplásicas de glândula mamária murinas (MORRÉ et al., 2006) (Tabela 1).

A própolis é uma substância resinosa coletada por abelhas a partir da raiz e casca de certas árvores e plantas, e armazenado dentro de colmeias. Apresenta-se como um composto medicinal popular no tratamento de várias doenças. Dentre as propriedades terapêuticas da própolis destacam-se as antibacterianas (Temiz et al., 2011), antivirais (Cueto et al., 2011), antiinflamatórias (Viuda-Martos et al., 2008) e antitumorais. Em relação a esse último aspecto, atribui-se a artepilina C e aos flavonoides (Tabela 3), substâncias presentes em alta quantidade na própolis, a função antitumoral desse composto sobretudo na inibição da neovascularização ou angiogênese induzida pelo processo neoplásico (AHN et al., 2007).

No Panamá, estudos que avaliaram o efeito imunomodulatório e antitumoral *in vitro* de plantas nativas revelaram o potencial terapêutico do extrato metanólico das plantas *Trichospermum galeottii* (Tiliaceae), *Sauraria yasicae* (Aegiphila), *Morinda panamensis* (Rubiaceae) e *Morinda rojoc* (Rubiaceae) em linhagens celulares neoplásicas de rim, mama e melanoma (Tabela 1) impedindo o crescimento e viabilidade das células por mecanismos ainda não elucidados (BARBERENA et al., 2004). É importante ressaltar que a relevância fitoterápica vai muito além das barreiras dos ecossistemas e

das fronteiras das florestas tropicais consideradas verdadeiras “farmácias verdes”. Um estudo desenvolvido no deserto de Sonora, nos Estados unidos da América, avaliou o potencial anticancerígeno *in vitro* de extratos de plantas nativas da região, resultando em um levantamento de 34 espécies com potencial quimioterápico *in vitro* contra cultura de linhagem celular de carcinoma epitelial (DONALDSON et al., 2004) (Tabela 1).

No México, estudos com *Phoradendron serotinum* revelaram efeitos tóxicos moderados em modelos *in vivo*, efeitos citotóxicos e apoptose em células TC-1 (linhagem celular tumoral pulmonar inoculável em camundongos). *Phoradendron serotinum* também exerce atividades imunomoduladoras, sugerindo que a atividade antitumoral dessa planta está relacionada com a produção de citocinas, estimulação da proliferação de esplenócitos e indução da atividade das células *natural killer* (ALONSO-CASTRO et al., 2012) (Tabela 1).

O Brasil possui uma incalculável riqueza terapêutica subsidiada no potencial vegetal. A presença de inúmeros ecossistemas, como o cerrado e a mata atlântica, constituem uma extensa área de estudo que compreende não só a descoberta de compostos bioativos nas plantas nativas, mas também a comprovação científica de preparados medicinais já utilizados na medicina popular e indígena. Em um estudo realizado no estado de Minas Gerais, os extratos de *Lantana fucata*, *Mormodica charantia* e *Copaifera langsdorffii* indicaram potencial

anticancerígeno em culturas celulares *in vitro* (Tabela 1) (SANTOS et al., 2010). Também destaca-se o crescente estudo da *Synadenium umbellatum* Pax, árvore cujo látex possui atividades anticancerígenas e antiinflamatórias em modelos *in vitro* de cultura celular em modelos murinos *in vivo* de tumor ascítico de Ehrlich. O látex de *Synadenium umbellatum* Pax possui como principais componentes ativos terpenos e flavonóides (NOGUEIRA et al., 2008; MELO-REIS et al., 2010; MOTA et al., 2012).

B) Europa

No continente europeu, dentre os estudos acerca da etnofarmacologia aplicada a terapêutica oncológica podem ser citados. A erva-dos-burros ou evening primrose (*Oenothera biennis*, *Onagraceae*), uma planta comum em regiões temperadas e subtropicais, teve suas sementes avaliadas quanto ao potencial antitumoral em células neoplásicas de leucemia humana e de linhagens celulares murinas (Tabela 1). A importância desse estudo se deve a presença de uma substância comprovadamente antitumoral: o ácido gálico (Tabela 3). O mecanismo de ação do ácido gálico envolve a ativação da apoptose de células tumorais mediado por caspases.

Embora essa molécula possa ser encontrada em *Oenothera sp.*, a baixa diferença entre os grupos controle e teste levanta a hipótese da necessidade de purificação do

extrato a fim de que se encontrem resultados mais favoráveis (PELLEGRINA et al., 2005).

As antocianinas, pertencentes ao grupo dos flavonóides, estão presentes nos vegetais do gênero *Aronia* (Tabela 3). A partir do estudo do extrato aquoso a partir de frutos de *Aronia melanocarpa* (*Rosaceae*), comprovou-se o potencial antitumoral das antocianinas em modelo experimental *in vitro* de cultura celular (Tabela 1) (GASIOROWSKI et al., 1997).

C) África

No continente africano, um estudo de FOUCHE et al. (2008) listou 50 plantas que demonstraram potencial atividade antitumoral, representando 20 filos e 41 espécies. As principais famílias listadas incluem *Anacardiaceae*, *Apocynaceae*, *Araliaceae*, *Asteraceae*, *Celastraceae*, *Fabaceae*, *Solanaceae* e *Verbenaceae* (Tabela 1). No país de Camarões foram relatadas quatro espécies de plantas com potencial anticancerígeno em culturas celulares: *Bersama engleriana* Engl. (*Melanthaceae*), *Cupressus lisitanica* Mill. (*Cupressaceae*), *Guibourtia tessmannii* Harms Leonard (*Leguminosae*) e *Vitellaria paradoxa* C. F. Gaertn (*Sapotaceae*); onde das quatro a que demonstrou um potencial mais promissor e fonte de estudos futuros foi a *B. engleriana* (MBAVENG et al., 2011) (Tabela 1).

D) Ásia

No subcontinente indiano a medicina fitoterápica é milenar, refletindo na grande quantidade de estudos que visam atestar a eficácia da fitoterapia antitumoral pela medicina alopática. O Açafrão-da-terra (*Curcuma longa*, *Zingiberaceae*) possui efeito antitumoral em células neoplásicas de linfoma (Tabela 1) (KUTTAN et al., 1985). Sua capacidade antitumoral se deve à curcumina, um polifenol hidrofóbico derivado do rizoma da *Curcuma longa*, sendo inclusive comercializado na sua forma purificada para utilização em humanos e animais) (ANAND et al., 2008) (Tabela 3). Em um estudo experimental envolvendo *Helicanthis elasticus* (*Loranthaceae*), uma planta parasita, foi evidenciado efeito parcialmente antitumoral em tumores sólidos e ascíticos de camundongos. Curiosamente, o efeito antitumoral dessa planta variou de acordo com o extrato obtido a partir do parasitismo de árvores como a cimboa (*Citrus maxima*, *Rutaceae*) e a mangueira (*Mangifera indica*, *Anacardiaceae*), ressaltando a influência do parasitismo específico no efeito antitumoral (Tabela 1). Esse efeito está relacionado a estimulação de macrófagos que liberam fator de necrose tumoral e indução da diferenciação de monócitos (MARY et al., 1994).

O alho-comum (*Allium sativum*, *Alliaceae*) é uma planta perene bulbosa que possui aplicações gastronômicas e medicinais, de distribuição mundial e com origens na Ásia. Na fitoterapia oncológica, os principais componentes presentes no alho são a alicina (Tabela 3), dialil sulfeto (DAS), dialil disulfeto

(DADS) e o dialil trissulfeto (DATS). Esses componentes possuem notória capacidade preventiva contra diversos tipos de câncer em humanos a partir de modelos *in vitro* (Tabela 1). O mecanismo de ação desses compostos estão relacionados a inibição da mutagênese por inibição do metabolismo celular, inibição da formação de DNA e captura de radicais livres (SHUKLA & KALRA, 2007).

Dentro do estudo de plantas nativas da Índia, destaca-se a Thoodhuvalai (*Solanum trilobatum*, *Solanaceae*), de onde se extrai o composto Sobatum. Esse composto comprovou possuir propriedades antitumorais em protocolos experimentais *in vitro* envolvendo células tumorais murinas de fibroblastos pulmonares e modelo *in vivo* de tumor ascítico murino de Ehrlich (MOHANAN & DEVI, 1996) (Tabela 1).

No mundo árabe, foram estudadas 26 plantas pertencentes a 17 famílias quanto a sua atividade citotóxica, antimicrobiana e antioxidante correlacionando com sua composição química em uma ilha pertencente ao Yemen. Dentre as plantas estudadas destacaram-se *Acacia pennivenia*, *Ballochia atrovirgata*, *Boswellia dioscorides*, *Boswellia socotrana*, *Commiphora ornifolia*, *Euphorbia socotrana* e *Eureiandra balfourii* como potenciais geradores de fármacos anticancerígenos no futuro (Tabela 1) (MOTHANA et al., 2009). Posteriormente, esses mesmos autores avaliaram a capacidade antimicrobiana, anticancerígena e antioxidante de plantas nativas da porção continental do

Iêmen. Este estudo abrangeu 33 espécies compreendidas em 22 famílias, onde dentre as plantas que apresentaram um potencial terapêutico nos aspectos abordados podem ser citadas a *Chrozophora oblongifolia* (*Euphorbiaceae*), *Myrtus communis* (*Myrtaceae*), *Pulicaria petiolaris* (*Compositae*), *Phragmanthera regularis* (*Loranthaceae*) e *Rosmarinus officinalis* (*Lamiaceae*) (MOTHANA et al., 2011) (Tabela 1). Sabe-se que a medicina tradicional árabe se fundamenta na alimentação, gerando curiosidade dos pesquisadores acerca da atividade terapêutica intrínseca na culinária regional. Como exemplo, pode ser citado a *Ocimum basilicum*, conhecida no Brasil como manjericão. Essa erva foi avaliada na forma de óleo quanto a sua atividade antitumoral, revelando promissor potencial em ensaios *in vitro* de viabilidade celular pelo método azul de Tripán (TAIE et al., 2010) (Tabela 1).

No continente asiático, um estudo conduzido no Japão envolvendo o extrato purificado a partir da casca da laranja (*Citrus sinensis*, *Rutaceae*) revelou a presença de potencial efeito antitumoral em ensaio experimental de carcinogênese em camundongos induzido por TPA (12-O-tetradecanoil-forbol-13-acetato) e posteriormente esse extrato revelou possuir propriedades quimioprolifáticas contra a carcinogênese induzida por óxido nítrico (IWASE et al., 2000; IWASE et al., 2001) (Tabela 1). O potencial anticancerígeno de três

vegetais do gênero *Illicium* foi avaliado, onde ficou comprovado que vegetais que contêm fenilpropanóides possuem potencial quimiopreventivo (ITOIGAWA et al., 2004). Na Coréia do Sul, a atividade antitumoral de *Carpesium rosulatum* (*Compositae*) foi avaliada em ensaio *in vitro* a partir de linhagens celulares tumorais de humanos em função da formulação de três compostos diferentes da planta. Dos três, apenas um composto apresentou efeito antitumoral considerável, o que requer estudos futuros acerca do mecanismo de ação desse composto, ainda não elucidados (MOON & ZEE, 2011) (Tabela 1).

De forma geral, a medicina tradicional chinesa utiliza formas diferentes de administração de compostos terapêuticos, destacando-se a ingestão de infusões e chás. A partir dessa primícia, foram comparados os potenciais antitumorais de raízes evaporadas e não evaporadas de *Panax notoginseng*, onde foi descrito que as raízes evaporadas possuíam compostos anticancerígenos mais bioativos que as raízes não evaporadas (Tabela 1) (SUN et al., 2010). Paralelo à medicina tradicional estudada na China, estudos como a validação de óleos essenciais de vegetais como o de *Lycopus lucidus* Turcz. var. *hirtus* Regel também são desenvolvidos no país. Nesse caso em particular, observou-se um potencial não apenas antitumoral, mas antimicrobiano e antioxidante desse óleo, possivelmente atribuído a compostos

notoriamente conhecidos, como flavonoides, cumarínicos, taninos e terpenóides (YU et al., 2011) (Tabela 1).

Cyclocarya paliurus, comumente conhecida como "sweet tea tree", é uma planta conhecida por seu uso comestível e medicinal, sendo cultivada nas terras altas do sul da China. Estudos revelaram que seu extrato aquoso possui um polissacarídeo (CPP) que ao ser isolado apresenta considerável potencial antitumoral em linhagens celulares *in vitro* (XIE et al., 2013) (Tabela 1). A descoberta de medicamentos a partir de plantas na Rússia é de grande importância porque trata-se de um país de grande extensão territorial e rica diversidade de flora em variados ecossistemas, incluindo a zona ártica, boreal e meso-européia. Em um único estudo, nove extratos metanólicos oriundos de plantas nativas da Rússia demonstraram atividade 90%

ou superior na inibição de células cancerígenas murinas L1210, onde destacaram-se os os extratos metanólicos de *Quercus robur* e *Salvia officinalis* (GOUN et al., 2002) (Tabela 1).

A medicina tradicional também é amplamente utilizada por toda a Tailândia, associada sobretudo a elementos culturais e religiosos. Trata-se de um sistema complexo que se baseia em uma ampla variedade de práticas onde tanto drogas como medicamentos à base de plantas são utilizados.

Como exemplo de plantas que tiveram seu potencial terapêutico cientificamente validado podem ser citadas *Rhinacanthus nasutus* (Acanthaceae) e *Pouzolzia indica* (Urticaceae), potenciais geradores de novos compostos naturais com atividade anticancerígena (SIRIWATANAMETANON et al., 2010) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição de plantas de potencial anticancerígeno, tipo de modelo experimental empregado na avaliação etnofarmacológica e componentes bioativos encontradas pelo mundo.

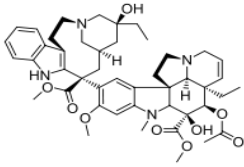
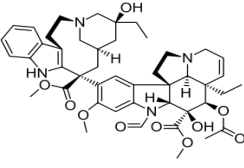
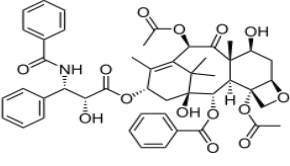
Continentes	Espécie vegetal (família)	Tipo de modelo experimental	Componentes bioativos
AMERICANO	<i>Curcubita andreana</i> (Curcubitaceae)	- Cultivo celular de hepatocarcinoma (<i>in vitro</i>) - Tumor ascítico de Ehrlich (<i>in vivo</i>)	- Curcubitacina
	<i>Vitis vinifera</i> (Vitaceae)	- Cultivo de células neoplásicas de glândula mamária	- Flavonóides (flavonas, flavanonas, flavonóis, flavanonolóis, antocianidinas e biflavonóides)
	<i>Trichospermum galeottii</i> (Tiliaceae), <i>Sauraria yasicae</i> (Aegiphilae),	- Linhagens celulares neoplásicas de rim, mama e melanoma (<i>in vitro</i>)	Extrato metanólico

	<i>Morinda panamensis</i> (Rubiaceae) <i>Morinda rojoc</i> (Rubiaceae)		
	Phoradendron serotinum (Loranthaceae)	- Toxicidade em modelos murinos <i>in vivo</i> - Cultura celular de linhagem TC-1 (câncer pulmonar)	Extrato etanólico
	<i>Lantana fucata</i> (Verbenaceae) <i>Mormodica charantia</i> (Cucurbitaceae) <i>Copaifera langsdorffii</i> (Caesalpinaceae)	- Cultura celular de eritrócitos murinos (<i>in vitro</i>)	Extrato metanólico
	<i>Synadenium umbellatum</i> (Euphorbiaceae)	- Cultura celular de células tumorais de Ehrlich - Modelos murinos <i>in vivo</i> de tumor ascítico de Ehrlich	- Terpenos - Flavonóides
EUROPEU	<i>Oenothera biennis</i> (Onagraceae)	- Cultura celular de leucemia humana e murina	- Ácido gálico
	<i>Aronia melanocarpa</i> (Rosaceae)	- Cultura celular de linfócitos humanos	- Antocianinas (flavonóide)
AFRICANO	Anacardiaceae Apocynaceae Araliaceae Asteraceae Celastraceae Fabaceae Solanaceae Verbenaceae	- Cultura celular <i>in vitro</i> Renal TK10, mama MCF7 e Melanoma UACC62	Extrato aquoso
ASIÁTICO	<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)	- Cultura celular de linfoma	- Curcumina
	<i>Helicanthis elasticus</i> (Loranthaceae)	- Modelo murino <i>in vivo</i> de tumor ascítico e sólido de Ehrlich	- Ainda não elucidado.
	<i>Allium sativum</i>	- Cultura celular de câncer de glândula	- Alicina

(Alliaceae)	mamária e rim - modelo tumoral murino induzido por TPA	- Dialil sulfeto (DAS) - Dialil dissulfeto (DADS) - Dialil trissulfeto (DATS)
<i>Solanum trilobatum</i> (Solanaceae)	- Cultura celular de fibroblastos pulmonares - Tumor ascítico murino de Ehrlich	Extrato aquoso
<i>Acacia pennivenia</i> (Fabaceae) <i>Ballochia atrovirgata</i> (Acanthaceae) <i>Boswellia dioscorides</i> <i>Boswellia socotrana</i> <i>Commiphora cornifolia</i> (Burseraceae) <i>Euphorbia socotrana</i> <i>Chrozophora oblongifolia</i> (Euphorbiaceae) <i>Eureiandra balfourii</i> (Cucurbitaceae) (Euphorbiaceae) <i>Myrtus communis</i> (Myrtaceae) <i>Pulicaria petiolaris</i> (Compositae) <i>Phragmanthera regularis</i> (Loranthaceae) <i>Rosmarinus officinalis</i> (Lamiaceae)	- Cultura celular de carcinoma de bexiga humano 5637 e carcinoma mamário MCF-7	Extrato metanólico e aquoso
<i>Ocimum basilicum</i> (Lamiaceae)	Cultivo celular <i>in vitro</i> de viabilidade celular pelo método azul de Tripán	- Flavonóides
<i>Citrus sinensis</i> (Rutaceae)	Modelo murino <i>in vivo</i> de carcinogênese induzida por TPA e óxido nítrico	- Flavonas
<i>Illicium sp.</i> (Illiciaceae)	Cultivo celular <i>in vitro</i> de viabilidade celular pelo método azul de Tripán	- Fenilpropanóides
<i>Carpesium rosulatum</i>	- Cultura celular de linhagens tumorais de carcinoma pulmonar de células não-pequenas humanas, adenocarcinoma,	Extrato clorofórmico

(Compositae)	melanoma e tumor de sistema nervoso central	
<i>Panax notoginseng</i> (Araliaceae)	- Cultura celular de câncer colo-retal humano SW-480	- Ginsenosida Rh2
<i>Lycopus lucidus</i> Turcz. Var. <i>hirtus</i> Regel (Lamiaceae)	- Ensaio <i>in vitro</i> de difusão de Agar - Ensaio de viabilidade MTT - Citometria de fluxo	- Flavonóides - Cumarínicos - Taninos - Terpenóides
<i>Cyclocarya paliurus</i> (Juglandaceae)	- Cultivo celular de câncer gástrico humano (HeLa cells)	- Polissacarídeo (CPP)
<i>Quercus robur</i> (Fagaceae) <i>Salvia officinalis</i> (Lamiaceae)	- Cultura celular de leucemia murina L1210	- Taninos
<i>Rhinacanthus nasutus</i> (Acanthaceae) <i>Pouzolzia indica</i> (Urticaceae)	- Cultura celular de câncer de cérvix humano (HeLa cells) - Células de leucemia humana	Extrato etanólico

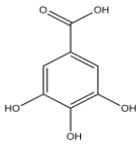
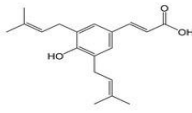
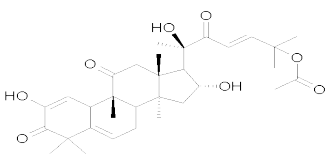
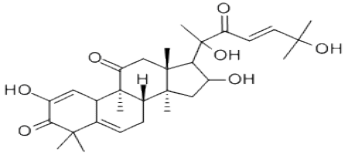
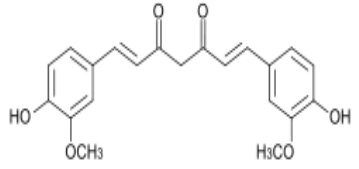
Tabela 2. Fármacos quimioterápicos oriundos de plantas e suas respectivas estruturas químicas.

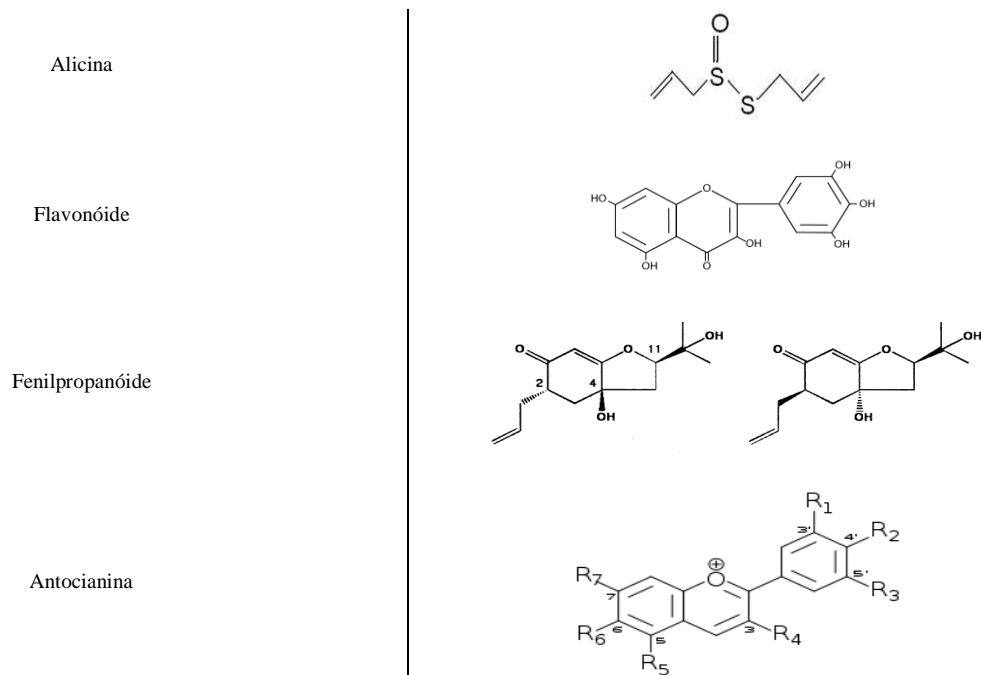
Fármaco	Estrutura química
Vimblastina	
Vincristina	
paclitaxel	

Muitos medicamentos atualmente comercializados se originaram de plantas e tiveram seus compostos bioativos isolados após anos de pesquisa. Os exemplos mais conhecidos que podem ser citados são: vimblastina e vincristina, ambas oriundas da *Vinca rosea* (sin. *Catharanthus roseus*), um dos exemplos mais antigos de fármacos que se originaram a partir da medicina Ayurvédica descrita para o tratamento de câncer e o paclitaxel, um dos exemplos mais recentes, originado da planta chinesa do pacífico (ANAND et al., 2008) (Tabela 3).

Dessa forma, a medicina popular suscita a necessidade de comprovação científica e o isolamento de moléculas ativas oriundas dos vegetais contribuem para investigação futura do efeito terapêutico nos ensaios clínicos. A validação científica de preparações medicinais utilizadas popularmente acaba levando não só a confirmação de novas formas de se tratar o câncer, mas de forma paralela nos leva a compreender, por meio dos ensaios pré-clínicos, o mecanismo de ação de compostos bioativos sobre as células tumorais.

Tabela 3. Componentes bioativos oriundos de plantas potencialmente anticancerígenas e suas respectivas estruturas químicas

Componente bioativo	Estrutura química
Ácido Gálico	
Artepilina C	
Cucurbitacina E	
Cucurbitacina I	
Cucurmina	



Referências bibliográficas

1. ALONSO-CASTRO, A.J.; VAZQUEZ, M.C.J.; DOMINGUÉZ, F.; GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, I.; ESTRADA-CASTILLO, E.; LÓPEZ-TOLEDO, G.; CHÁVEZ, M.; CERBONA, M.; GARCÍA-CARRANCA, A. The antitumoral effect of the American mistletoe *Phoradendron serotinum* (Raf.) M. C. Johnst. (Viscaceae) is associated with the release of immunity-related cytokines. **Journal of Ethnopharmacology**, v.142, p.857–864, 2012.

2. ANAND, P.; SUNDARAM, C.; JHURANI, S.; KUNNUMAKKARA, A.B.; AGGARWAL, B.B. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. **Cancer Letters**, v.267, p.133–164, 2008.

3. AHN, M.R.; KUNIMASA, K.; OHTA, T.; KUMAZAWA, S.; KAMIHIRA, M.; KAJI, K.; UTO, Y.; HORI, H.; NAGASAWA, H.; NAKAYAMA, T. Suppression of tumor-induced angiogenesis by Brazilian propolis: Major component artepillin C inhibits in vitro tube formation and endothelial cell proliferation. **Cancer Letters**, v.252, p.235–243, 2007.

4. AYYAD, S.E.N.; LATTEF, A.A.; ALARIF, W.M.; PATACCHIOLI, F.R.; BADRIA, F.A.; EZMIRLY, S.T. In vitro and in vivo study of cucurbitacins-type triterpene glucoside from *Citrullus colocynthis* growing in Saudi Arabia against hepatocellular carcinoma. **Environmental toxicology and pharmacology**, v.33, p.245–251, 2012.

5. BAEK, S.J.; MCENTEE, M.F.; LEGENDRE, A.M. Review Paper: Cancer Chemopreventive Compounds and Canine Cancer. **Veterinary Pathology online**, v.46, p.576–588, 2009.

6. BARBERENA, I.; CALDERÓN, A.; SOLÍS, P.N.; CORREA, M.; RISCO, E.; CAÑIGUERAL, S.; ALVAREZ, E.; FERNANDEZ, T.; HAJOS, S.; GUPTA, M.P. Screening of Anticancer and Immunomodulatory Activities of Panamanian Plants. **Pharmaceutical Biology**, v.42, n.7, p.552–558, 2004.

7. CABRERA, M.; SIMOENS, M.; FALCHI, G.; LAVAGGI, M.L.; PIRO, O.E.; CASTELLANO, E.E.; VIDAL, A.; AZQUETA, A.; MONGE, A.; CERÁIN, A.L.; SAGRERA, G.; SEOANE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.15, p.3356–3367, 2007.

8. CUETO, A.P.; ALVES, S.H.; PILAU, M.; WEIBLEN, R.; KUBIÇA, T.F.; LOVATO, L.T. Antiviral activity of propolis extracts against feline calicivirus, canine adenovirus 2, and bovine viral diarrhea virus. **Ciência Rural**, v.41, n.10, p.1800–1806, 2011.

9. DONALDSON, J.R.; CATES, R.G. Screening for Anticancer Agents from Sonoran Desert Plants: A Chemical Ecology Approach. **Pharmaceutical Biology**, v.42, n.7, p.478–487, 2004.

10. EDWARDS, B.K.; BROWN, M.L.; WINGO, P.A.; HOWE, H.J.; WARD, E.; RIES, L.A.G.; SCHRAG, D.; JAMISON, P.M.; JEMAL, A.; WU, X.C.; FRIEDMAN, C.; HARLAN, L.; WARREN, J.; ANDERSON, R.N.; PICKLE, L.W. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975 – 2002, Featuring Population-Based

Trends in Cancer Treatment. **Journal of the National Cancer Institute**, v.97, n.19, p.1408-1427, 2005.

11. FABRICANT, D.S.; FARNSWORTH, N.R. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Environmental Health Perspectives*, v.109, p.69-75, 2001.

12. FOUCHE, G.; CRAGG, G.M.; PILLAY, P.; KOLESNIKOVA, N.; MAHARAJ, V.J.; SENABE, J. *In vitro* anticancer screening of South African plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v.119, p.455-461, 2008.

13. GASIOROWSKI, K.; SZYBA, K.; BROKOSA, B.; KOLACZYLIKA, B.; JANKOWIAK-WLODARCZYK, M.; OSZMIAFISKI, J. Antimutagenic activity of anthocyanins isolated from *Aronia melanocarpa* fruits. **Cancer Letters**, v.119, p.37-46, 1997.

14. GERTSCH, J. How scientific is the science in ethnopharmacology? Historical perspectives and epistemological problems. **Journal of Ethnopharmacology**, v.122, p.177-183, 2009.

15. GHOSH, S.; SARMA, M.D.; PATRA, A.; HAZRA, B. Anti-inflammatory and anticancer compounds isolated from *Ventilago madraspatana* Gaertn., *Rubia cordifolia* Linn. and *Lantana camara* Linn. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v.62, p.1158-1166, 2010.

16. GOUN, E.A.; PETRICHENKO, V.M.; SOLODNIKOV, S.U.; SUHINIMA, T.V.; KLINE, M.A.; CUNNINGHAM, G.; NGUYEN, C.; MILES, H. Anticancer and antithrombin activity of Russian plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v.81, p.337-342, 2002.

17. ITOIGAWA, M.; ITO, C.; TOKUDA, H.; ENJO, F.; NISHINO, H.; FURUKAWA, H. Cancer chemopreventive activity of phenylpropanoids and phytoquinoids from *Illicium* plants. **Cancer Letters**, v.214, p.165-169, 2004.

18. IWASE, Y.; TAKEMURA, Y.; JU-ICHI, M.; ITO, C.; FURUKAWA, H.; MUKAINAKA, T.; KAWAII, S.; YANO, M.; MOUD, X.Y.; TAKAYASU, J.; TOKUDA, H.; NISHINO, H. Inhibitory effect of flavonoids from Citrus plants on Epstein-Barr virus activation and two-stage carcinogenesis of skin tumors. **Cancer Letters**, v.154, p.101-105, 2000.

19. IWASE, Y.; TAKEMURA, Y.; JU-ICHI, M.; YANO, M.; ITO, C.; FURUKAWA, H.; MUKAINAKA, T.; KUCHIDE, M.; TOKUDA, H.; NISHINO, H. Cancer chemopreventive activity of 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone from the peel of citrus plants. **Cancer Letters**, v.163, p.7-9, 2001.

20. JAYAPRAKASAM, B.; SEERAM, N.P.; NAIR, M.G. Anticancer and antiinflammatory activities of cucurbitacins from *Cucurbita andreana*. **Cancer Letters**, v.189, p.11-16, 2003.

21. KAMANGAR, F.; DORES, G.M.; ANDERSON, W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. **Journal of Clinical Oncology**, v.24, n.14, 2006.

22. KUTTAN, R.; BHANUMATHY, P.; NIRMALA, K.; GEORGE, M.C. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). **Cancer Letters**, v.29, p.197-202, 1985.

23. LERNER, I.J.; KENNEDY, B.J. The prevalence of questionable methods of cancer treatment in the united states. **Cancer Journal for Clinicians**, v.42, n.3, p.181-191, 1992.

24. MADHURY, S.; PANDEY, G. Some anticancer medicinal plants of foreign origin. **Current Science**, v.96, n.6, p.779-783, 2009.

25. MARY, K.T.; GIRIJA, K.; RAMADASAN, K. Partial purification of tumour reducing principle from *Helicanthis elasticus* (Fam. Loranthaceae). **Cancer Letters**, v.81, p.53-57, 1994.

26. MBAVENG, A.T.; KUETEB, V.; MAPUNYAD, B.M.; BENGA, V.P.; NKENGFACKC, A.E.; MESQUITA, M.L.; PAULA, J.E.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; COSTA-LOTUFO, L.V.; GROUGNET, R.; MICHEL, S.; TILLEQUIND, F.; ESPINDOLA, S. Cytotoxic activity of Brazilian Cerrado plants used in traditional medicine against cancer cell lines. **Journal of Ethnopharmacology**, v.123, p.439-445, 2009.

27. MELO-REIS, P.R.; ANDRADE, L.S.; SILVA, C.B.; ARAÚJO, L.M.M.; PEREIRA, M.S.; MRUE, F.; CHEN-CHEN, L. Angiogenic activity of *Synadenium umbellatum* Pax latex. **Brazilian Journal of Biology**, v.70, n.1, p.189-194, 2010.

28. MEYERD, J.J.M.; LALL, N. Evaluation of four Cameroonian medicinal plants for anticancer, antigonorrheal and antireverse transcriptase activities. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.32, p.162-167, 2011.

29. MOHANAN, P.V.; DEVI, K.S. Cytotoxic potential of the preparations from *Solarium trilobatum* and the effect of sobatum on tumour reduction in mice. **Cancer Letters**, v.110, p.71-76, 1996.

30. MOON, H.I.; ZEE, O. Anticancer activity of sesquiterpene lactone from plant food (*Carpesium rosulatum*) in human cancer cell lines. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v.62, n.2, p.102-105, 2011. MORRÉ, Anticancer activity of grape and grape skin extracts alone and combined with green tea infusions. **Cancer Letters**, v.238, p.202-209, 2006.

31. MOTA, M.F.; BENFICA, P.L.; BATISTA, A.C.; MARTINS, F.S.; PAULA, J.R.; VALADARES, M.C. Investigation of Ehrlich ascites tumor cell death

- mechanisms induced by *Synadenium umbellatum* Pax. **Journal of Ethnopharmacology**, v.139, p.319–329, 2012.
32. MOTHANA, R. A.; KRIEGISCH, S.; HARMS, M.; WENDE, K.; LINDEQUIST, U. Assessment of selected Yemeni medicinal plants for their *in vitro* antimicrobial, anticancer, and antioxidant activities. **Pharmaceutical Biology**, v.49, n.2, p.200–210, 2011.
33. MOTHANA, R.A.; LINDEQUIST, U.; GRUENERT, R.; BEDNARSKI, P.J. Studies of the *in vitro* anticancer, antimicrobial and antioxidant potentials of selected Yemeni medicinal plants from the island Soqatra. **Complementary and Alternative Medicine**, v.97, p.1-11, 2009.
34. NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M.; HOLBECK, S.; SAUSVILLE, E.A. Natural Products and Derivatives as Leads to Cell Cycle Pathway Targets in Cancer Chemotherapy. **Current Cancer Drug Targets**, v.2, p.279-308, 2002.
35. NOGUEIRA, I.A.L.; LEÃO, A.B.B.; VIEIRA, M.S.; BENFICA, P.L.; CUNHA, L.C.; VALADARES, M.C. Antitumoral and antiangiogenic activity of *Synadenium umbellatum* Pax. **Journal of Ethnopharmacology**, v.120, p.474–478, 2008.
36. PARK, E.J.; PEZZUTO, J.M. Flavonoids in Cancer Prevention. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v.12, p.836-851, 2012.
37. PARKIN, D.M.; BRAY, F.; FERLAY, J.; PISANI, P. Estimating the world cancer burden: globocan 2000. **International Journal of Cancer**, v.94, p.153-156, 2001.
38. PELLEGRINA, C.D.; PADOVANI, G.; MAINENTE, F.; ZOCCATELLI, G.; BISSOLI, G.; MOSCONI, S.; VENERI, G.; PERUFFO, A.; ANDRIGHETTO, G.; RIZZI, C.; CHIGNOLA, R. Anti-tumour potential of a gallic acid-containing phenolic fraction from *Oenothera biennis*. **Cancer Letters**, v. 226, p. 17–25, 2005.
39. SANTOS, H.M.; OLIVEIRA, D.F.; CARVALHO, D.A.; PINTO, J.M.A.; CAMPOS, V.A.C.; MOURÃO, A.R.B.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; COSTA-LOTUFO, L.V. Evaluation of native and exotic Brazilian plants for anticancer activity. **Journal of Natural Medicines**, v.64, p.231–238, 2010.
40. SHUKLA, Y.; KALRA, N. Cancer chemoprevention with garlic and its constituents. **Cancer Letters**, v.247, p. 167–181, 2007.
41. SIRIWATANAMETANON, N.; FIEBICH, B.L.; EFFERTH, T.; PRIETO, J.M.; HEINRICH, M. Traditionally used Thai medicinal plants: *In vitro* anti-inflammatory, anticancer and antioxidant activities. **Journal of Ethnopharmacology**, v.130, p.196–207, 2010.
42. SPAHN, M.; SOORIAKUMARAN, P.; WILKUND, P. Apples and oranges: comparison of treatment methods for prostate cancer using biochemical recurrence as an endpoint. **Journal of the National Cancer Institute**, v.110, n.8, p. 467-478, 2012.
43. SUN, S.; WANG, C.Z.; TONG, R.; LI, X.L.; FISHBEIN, A.; WANG, Q.; HE, T.C.; DU, W.; YUAN, C.S. Effects of steaming the root of *Panax notoginseng* on chemical composition and anticancer activities. **Food Chemistry**, v.118, p.307–314, 2010.
44. TAIE, H.A.A.; SALAMA, Z.A.E.R.; RADWAN, S. Potential activity of basil plants as a source of antioxidants and anticancer agents as affected by organic and bio-organic fertilization. **Notulae Botanicae Horti Agrobotanici**, v.38, n.1, p.119-127, 2010.
45. TEMIZ, A.; SENER, A.; TUYLU, O. A.; SORKUN, K.; SALIH, B. Antibacterial activity of bee propolis samples from different geographical regions of Turkey against two foodborne pathogens, *Salmonella enteritidis* and *Listeria monocytogenes*. **Turkish Journal of Biology**, v. 35, p.503-511, 2011.
46. VIUDA-MARTOS, M.; RUIZ-NAVAJAS, Y.; FERNÁNDEZ-LOPEZ, J.; PÉREZ-ALVAREZ, J.A. Functional Properties of Honey, Propolis, and Royal Jelly. **Journal of Food Science**, v.73, n.9, p.117-124, 2008.
47. WALLER, D.P. Methods in ethnopharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v.38, p.189- 195, 1993.
48. WONG, K.F.; YUAN, Y.; LIK, J.M. Herbal Bioactive Molecules: The Hidden Jewels for Drug Development. *Tripterygium wilfordii* bioactive compounds as anticancer and anti-inflammatory agents. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v.39, p.311–320, 2012.
48. XIE, J.H.; LIU, X.; SHEN, M.Y.; NIE, S.P.; ZHANG, H.; LI, C.; GONG, D.M.; XIE, M.Y. Purification, physicochemical characterisation and anticancer activity of a polysaccharide from *Cyclocarya paliurus* leaves. **Food Chemistry**, v.136, p.1453–1460, 2013.
49. YU, J.Q.; LEI, J.C.; ZHANG, Z.Q.; YU, H.D.; TIAN, D.Z.; LIAO, Z.X.; ZOU, G.L. Anticancer, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil of *Lycopus lucidus* Turcz. var. *hirtus* Regel. **Food Chemistry**, v.126, p.1593–1598, 2011.
50. ZONG, A.; CAO, H.; WANG, F. Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research. **Carbohydrate Polymers**, v.90, p.1395– 1410, 2012.