

Plantas Medicinais e seus Compostos com Potencial Terapêutico no Tratamento do Câncer: Revisão Integrativa

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n1.1114>

Medicinal Plants and their Compounds with Therapeutic Potential in the Treatment of Cancer: an Integrative Review
Plantas Medicinales y sus Compuestos con Potencial Terapéutico en el Tratamiento del Cáncer: Revisión Integradora

Lais Quelen Feitoza¹; Fábio de Souza Terra²; Cristiane da Silva Marciano Grasselli³

RESUMO

Introdução: As transições epidemiológica e nutricional têm contribuído para o crescimento exponencial do câncer. Assim, com o intuito de potencializar a atividade das drogas antineoplásicas, aumentou o número de estudos utilizando plantas medicinais para tratamento do câncer. **Objetivo:** Identificar as plantas medicinais e os compostos com possível ação no processo de tratamento do câncer. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa. Para a busca bibliográfica, foram utilizados os descritores “neoplasias” e “plantas medicinais” e o qualificador “tratamento” para a palavra câncer, especificando-a. O levantamento dos artigos foi feito nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library OnLine* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed. **Resultados:** A busca e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão resultaram na seleção de 93 artigos. As principais características dos estudos incluídos eram ensaios *in vitro*, com a linhagem de células de câncer de mama e publicados em inglês. Foi possível identificar seis compostos que se destacaram em razão da sua atividade pró-apoptótica em vários tipos de câncer, a exemplo da curcumina, da epicatequina, do lupeol, do ácido cafeico, do ácido ursólico e da berberina. **Conclusão:** O presente trabalho oferece subsídios para que pesquisas futuras possam associar a utilização de compostos presentes em plantas medicinais ao tratamento convencional, com o intuito de melhorar o prognóstico de pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Neoplasias/terapia; Plantas Medicinais/química; Terapêutica; Terapias Complementares.

ABSTRACT

Introduction: The epidemiological and nutritional transitions have been contributing for the exponential growth of cancer. Thus, in order to enhance the activity of antineoplastic drugs, the number of studies using medicinal plants for cancer treatment has increased. **Objective:** To identify medicinal plants and compounds with possible action in the cancer treatment process. **Method:** An integrative review was carried out. For the bibliographic search, the descriptors “neoplasms” and “medicinal plants” and the qualifier “treatment” for the word cancer were used, specifying it. The articles were surveyed in the following databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) from the PubMed. **Results:** The search and application of the inclusion and exclusion criteria resulted in the selection of 93 articles. The main characteristics of the studies included were *in vitro* assays, with breast cancer cell line and published in English. It was possible to identify six compounds that stood out due to their pro-apoptotic activity in various types of cancer such as curcumin, epicatechin, lupeol, caffeic acid, ursolic acid and berberine. **Conclusion:** The present work offers inputs so that future studies can associate the use of compounds present in medicinal plants with conventional treatment, in order to improve the prognosis of cancer patients.

Key words: Neoplasms/therapy; Plants, Medicinal/chemistry; Therapeutics; Complementary Therapies.

RESUMEN

Introducción: Las transiciones epidemiológica y nutricional han contribuido al crecimiento exponencial del cáncer. Por lo tanto, para mejorar la actividad de los fármacos antineoplásicos utilizados para tratar la enfermedad, ha aumentado el número de estudios que utilizan plantas medicinales para este propósito. **Objetivo:** Identificar plantas medicinales y compuestos con posible acción en el proceso de tratamiento del cáncer. **Método:** Se realizó una revisión integradora, utilizando los términos de búsqueda validados y utilizados: “neoplasias” y “plantas medicinales”. El calificador “tratamiento” se usó para la palabra cáncer, especificándolo. Los artículos fueron encuestados en las siguientes bases de datos: Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SciELO), Literatura Latinoamericana y Caribeña en Ciencias de la Salud (LILACS) y Sistema de Análisis y Recuperación de Literatura Médica en Línea (MEDLINE) vía PubMed. **Resultados:** La búsqueda y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión dieron como resultado la selección de 93 artículos. Las características principales de los estudios incluidos fueron ensayos *in vitro*, con linaje celular de cáncer de mama y publicados en inglés. En relación con los estudios, fue posible identificar seis compuestos que se destacaron por su actividad contra diferentes tipos de cáncer: curcumina, epicatequina, lupeol, ácido cafeico, ácido ursólico y berberina, induciendo la apoptosis por varios mecanismos. **Conclusión:** El presente trabajo, nos permite ofrecer subsidio para que la investigación futura pueda asociar el uso de compuestos presentes en plantas medicinales con el tratamiento convencional, para mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer.

Palabras clave: Neoplasias/terapia; Plantas Medicinales/química; Terapêutica; Terapias Complementarias.

^{1,2,3}Universidade Federal de Alfenas (Unifal), Alfenas (MG), Brasil.

¹E-mail: laisfeitoza2@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0776-5933>

²E-mail: fabio.terra@unifal-mg.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-8322-3039>

³E-mail: csmgrasselli@gmail.com. Orcid iD: <http://orcid.org/0000-0001-7545-3387>

Endereço para correspondência: Cristiane da Silva Marciano Grasselli. Faculdade de Nutrição da Unifal. Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 – Centro. Alfenas (MG), Brasil. CEP 37130-001. E-mail: csmgrasselli@gmail.com



INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo, e o número de agravos e mortes relacionados a essa condição está aumentando exponencialmente¹. Assim, pesquisas que buscam a identificação de substâncias para o tratamento que possam melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes têm aumentado nos últimos anos².

Neste contexto, as plantas medicinais e os alimentos funcionais podem se apresentar como potenciais coadjuvantes na terapia do câncer, tendo em vista as propriedades biológicas de seus compostos bioativos³. Além disso, os componentes provenientes de plantas medicinais e alimentos funcionais podem ser caracterizados como de baixo custo e de fácil acesso, ainda que as dosagens seguras necessitem ser estabelecidas⁴.

Mediante o exposto, justifica-se a realização desta pesquisa com vistas a elucidar o uso de compostos naturais na terapêutica do câncer e estimular o desenvolvimento de mais pesquisas acerca dessa temática. Portanto, o objetivo deste estudo foi identificar as plantas medicinais e os compostos com possível ação farmacológica no processo de tratamento do câncer.

MÉTODO

Foi utilizado o método de revisão integrativa proposto por referencial metodológico⁵ que consiste em seis fases: 1) Elaboração da pergunta norteadora; 2) Busca nas bases de dados; 3) Coleta de dados; 4) Análise crítica dos estudos incluídos; 5) Discussão dos resultados; e 6) Apresentação dos dados, reportando de forma clara os resultados encontrados.

A hipótese a ser testada neste estudo foi elaborada com base na estratégia PICO⁶, onde “P” corresponde à população, paciente ou problema, “I” ao interesse e “Co” ao contexto do estudo. Dessa forma, formulou-se a seguinte questão de pesquisa: “Quais plantas medicinais e compostos são mais utilizados no tratamento do câncer?”

O levantamento dos artigos na literatura foi feito por meio de busca nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed.

Foram adotados os seguintes critérios para a seleção dos artigos: todas as categorias de artigos com resumos e textos completos disponíveis para análise; e aqueles publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos 2015 e 2019. Além desses critérios, os artigos selecionados deveriam responder à pergunta norteadora.

Para a busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores reconhecidos pelos Descritores em Ciências

da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH): “neoplasms” e “medicinal plants”. Além disso, empregou-se o qualificador “treatment” para o descritor “neoplasm”, definindo melhor os aspectos. Foi usado o operador booleano “AND” para associar os descritores nas bases de dados.

Este estudo adotou a classificação dos artigos incluídos na pesquisa por níveis de evidências propostos pela literatura⁷.

A construção do banco de dados foi feita aplicando-se a ferramenta “Instrumento de coleta de dados da revisão integrativa” proposta por autores⁸, contendo variáveis de identificação do estudo, assim como os principais resultados e conclusão.

RESULTADOS

Na busca inicial com os descritores, foram encontrados 22.908 artigos e, destes, apenas 172 atendiam aos critérios de inclusão e respondiam à pergunta norteadora. Após um refinamento dos estudos encontrados, 77 estavam duplicados, tanto em base como em banco de dados diferentes – isso na mesma ferramenta de busca –, o que reduziu o número para 93 artigos que compuseram a amostra.

Os resultados mostraram que o maior número de publicações se concentrou nos anos de 2017 (n=23, 24,7%) e 2018 (n=24, 25,8%). Em relação ao idioma, todos os artigos estavam na língua inglesa (n=93, 100%). Sobre os tipos de câncer mais estudados, foi observado que o de mama estava citado em 46,2% (n=43) dos artigos, câncer de cólon em 23,6% (n=22), de próstata em 20,4% (n=19), de fígado em 19,3% (n=18), câncer renal em 14% (n=13) e câncer de pulmão em 12,9% (n= 12), de modo que, na maioria dos artigos, diferentes estudos contemplaram mais de um câncer simultaneamente.

O tipo de pesquisa mais empregado nos artigos selecionados foi o estudo *in vitro*, sendo mencionado em 68,8% (n=64) dos artigos, seguido por revisão (integrativa e narrativa) encontrada em 18,3% (n=17). Ensaios *in vivo* foram desenvolvidos em 7,5% (n=7) da amostra e 4,3% (n=4) apresentaram ensaios *in vitro* e *in vivo* concomitantemente. Apenas um estudo (1,1%) trabalhou com pacientes oncológicos (ensaio clínico randomizado duplo-cego).

Em relação ao nível de evidência, 80,6 % (n=75) artigos estavam no nível III, 18,3% (n=17) no nível II, e apenas um artigo (1,1%) no nível I do referencial adotado.

As principais famílias botânicas citadas nos artigos foram Asteraceae 10,5% (n=10), Fabaceae 8,4% (n=8), Zingiberaceae 7,4% (n=7) e Theaceae 6,3% (n=6). Famílias como Solanaceae, Betulaceae, Euphorbiaceae, Berberidaceae, Araliaceae, Rutaceae, Malvaceae, Piperaceae,

Acanthaceae, Lamiaceae, Phyllanthaceae e Acanthaceae foram citadas em pelo menos dois artigos que compuseram a amostra.

Os resultados deste estudo estão apresentados nos

Quadros 1 a 5, os quais descrevem as plantas mais estudadas com possíveis efeitos no tratamento do câncer, indicando as respectivas famílias botânicas e os princípios ativos encontrados.

Quadro 1. Plantas medicinais estudadas no tratamento do câncer. Alfenas, MG, 2020

Identificação do artigo	Autor/ano	Tipos de câncer	Família botânica	Planta medicinal (nome popular)	Princípio ativo
1	Azadmehr et al., 2015 ⁹	Mama	Scrophulariaceae	Scrophularia variegata	Não identificado
2	Caamal-Fuentes et al., 2015 ¹⁰	Fígado e pulmão	Fabaceae	Aeschynomene fascicularis	Spinochalcone A
3	Sawadogo et al., 2015 ¹¹	Leucemia	Verbenaceae	Lantana ukambensis (cambará-de-jardim)	Polimetoxiflavonas
4	Esmailbeig et al., 2015 ¹²	Leucemia	Lamiaceae	Satureja hortensis (segurelha-das-hortas)	Não identificado
5	Formagio et al., 2015 ¹³	Mama, ovário, rim, pulmão e leucemia	Annonaceae	Annonaceae	Não identificado.
6	Ghorbani e Hosseini, 2015 ¹⁴	Mama, cólon e fígado	Zingiberacea	Curcuma longa (açafrão-da-terra)	Curcumina
7	Hosseini et al., 2015 ¹	Fígado	Iridaceae	Crocus sativus (açafrão-verdadeiro)	Não identificado.
8	Jafri et al., 2016 ¹⁵	Mama e colo do útero	Araliaceae	Hedera nepalensis (hera)	Lupeol
9	Kuete et al., 2015 ¹⁶	Mama, cólon e próstata	Não identificada	Nauclea pobeguunii	Não identificado
10	Kuete e Efferth, 2015 ¹⁷	Rim e fígado	Piperaceae	Piper Capense	Componentes fenólicos
11	Manosroi et al., 2015 ¹⁸	Fígado	Não identificado	Ventilago denticulata	Não identificado
12	Mohammed et al., 2015 ¹⁹	Leucemia	Acanthaceae	Andrographis lineata	Flavonas
13	Nourazarian et al., 2015 ²⁰	Cólon	Fabaceae	Glycyrrhiza glabra (alcaçuz)	Não identificado
14	Rabe et al., 2015 ²¹	Melanoma	Asteraceae	Artemisia khorassanica	Sesquiterpeno lactona
15	Sung et al., 2015 ²²	Estômago, mama, próstata	Lamiaceae	Salvia miltiorrhiza (sálvia)	Di-hidrotanshinona I
16	Wen et al., 2015 ²³	Próstata	Apiaceae	Cnidium monnieri	Cumarina
17	Yaacob et al., 2015 ²⁴	Mama	Acanthaceae	Strobilanthes crispus	Luteína
18	Yadav et al., 2015 ²⁵	Mama	Fabaceae	Saraca indica (árvore-sagrada)	Não identificado
19	Ali et al., 2016 ²⁶	Mama	Não identificada	Ochradenus arabicus	Não identificado

Legenda: *Composto encontrado em plantas medicinais não especificadas.

Quadro 2. Plantas medicinais estudadas no tratamento do câncer. Alfenas, MG, 2020

Identificação do artigo	Autor/ano	Tipos de câncer	Família botânica	Planta medicinal (nome popular)	Princípio ativo
20	Asadi-Samani et al., 2016 ²	Mama e próstata	Theaceae	Camellia sinensis (chá-da-índia)	Epicatequinas
21	Chen et al., 2016 ²⁷	Estômago e cólon	Rhamnaceae	Rhamnus davurica	Não identificado
22	Du et al., 2016 ²⁸	Colorretal	Thymelaeaceae	Daphne genkwa	Flavonoides
23	Narayanan e Antonisamy, 2016 ²⁹	Mama	Cyatheaceae	Cyathea spp (pequena-taça)	Não identificado
24	Kim et al., 2016 ³⁰	Cólon	Brassicaceae, Apiaceae e Betulaceae	Descurainia sophia, Peucedanum praeruptorum (erva-sofia)	Não identificado
25	Kuete et al., 2016 ³¹	Mama, cólon e próstata	Annonaceae e Passifloraceae	Annona muricata e Passiflora edulis (graviola e maracujá)	Eugenol e quinonas
26	Leelawat e Leelawat, 2016 ³²	Colangiocarcinoma	Phyllanthaceae	Phyllanthus emblica (groselha-indiana)	Não identificado
27	Motawi et al., 2016 ³³	Mama	Não identificada	Não especificada*	Ácido cafeico
28	Prasad et al., 2016 ³⁴	Pulmão, mama e bexiga	Solanaceae, Phyllanthaceae,	Withani somnifera, Phyllanthus amarus (ginseng-indiano e quebra-pedra)	Não identificado
29	Pereira et al., 2016 ³⁵	Leucemia	Geraniaceae	Pelargonium sidoides	Fluorouracil
30	Sapio et al., 2017 ³⁶	Estômago e boca	Labiatae	Coleus forskohlii (boldo-brasileiro)	Forskolina
31	Subramani et al., 2016 ³⁷	Pâncreas	Meliaceae	Azadirachta indica (Amargosa)	Nimbolide
32	Sun et al., 2016 ³⁸	Ovário	Rosaceae	Pyracantha fortuneana (Piracanta)	Polissacarídeos
33	Thomas et al., 2016 ³⁹	Leucemia, mama e rim	Asteraceae	Vernonia condensata (boldo-baiano)	Vernolide A
34	Teoh et al., 2016 ⁴⁰	Mama	Acanthaceae	Clinacanthus nutans	Não identificado
35	Uche et al., 2016 ⁴¹	Ovário	Menispermaceae	Triclisia subcordata	Cicleanina
36	Zhao et al., 2016 ⁴²	Mama	Ranunculaceae, Berberidaceae	Hydrastis canadensis, Berberis aristata (uva-espim)	Berberina
37	Attar et al., 2017 ⁴³	Ovário	Phyllanthaceae	Phyllanthus spp	Corilagina
38	Bhandari et al., 2017 ⁴⁴	Próstata, mama e colo do útero	Alliaceae	Allium wallichii (alho)	Terpenoides e flavonoides

Legenda: *Composto encontrado em plantas medicinais não especificadas.

Quadro 3. Plantas medicinais estudadas no tratamento do câncer. Alfenas, MG, 2020

Identificação do artigo	Autor/ano	Tipos de câncer	Família botânica	Planta medicinal (nome popular)	Princípio ativo
39	Chandel et al., 2017 ⁴⁵	Útero e cólon	Rubiaceae	Anthocephalus cadamba	Alcaloides
40	Rodrigues et al., 2017 ⁴⁶	Próstata e melanoma	Combretaceae	Terminalia fagifolia (Caatinga-de-porco)	Não identificado
41	Dushimemaria et al., 2017 ⁴⁷	Mama, melanoma e rim	Fabaceae	Guibourtia coleosperma	Não identificado
42	Harsha Raj et al., 2017 ⁴⁸	Mama	Myrtaceae, Musaceae	Eugenia jambolana, Musa Paradisiaca. (jamelão e bananeira)	Não identificado
43	Kooti et al., 2017 ⁴⁹	Mama, cólon e fígado	Theaceae, Amaryllidace, Zingiberaceae	Camellia sinensis, Allium sativum, Curcuma longa (chá-da-índia, alho, açafraão-da-terra)	Epicatequina, alicina e curcumina
44	Kuete et al., 2017 ⁵⁰	Pulmão, fígado e mama	Asteraceae	Elephantopus mollis (erva-moli)	Flavonoides e polifenóis
45	Mbaveng et al., 2017 ⁵¹	Mama, próstata, cólon	Piperaceae	Piper capins	Não identificado
46	Liang et al., 2017 ⁵²	Leucemia, fígado e útero	Nyctaginaceae, Brassicaceae	Bougainvillea spectabilis, Brassica campestris (três-marias, nabo, erva-de-Santa-Maria)	Não identificado
47	Mbele et al., 2017 ⁵³	Próstata, rim e bexiga	Zingiberaceae	Zingiber officinale (gengibre)	Não identificado
48	Nguyen et al., 2017 ⁵⁴	Pâncreas, cólon, ovário, pulmão e pele	Rutaceae	Paramignya trimera	Ostruthin
49	Okubo et al., 2017 ⁵⁵	Leucemia	Ranunculaceae e Rutaceae	Coptis japonica e Phellodendron amurense	Berberina
50	Pandey, 2017 ⁵⁶	Melanoma	Fabaceae	Bauhinia variegata (pata-de-vaca)	Flavonoides
51	Rahman et al., 2017 ⁵⁷	Próstata	Boraginaceae	Cordia dichotoma	Flavonoides
52	Rajavel et al., 2017 ⁵⁸	Pulmão	Malvaceae	Grewia tiliaefolia	Não identificado
53	Roman Junior et al., 2017 ⁵⁹	Mama e pulmão	Zingiberaceae	Alpinia zerumbet (falso-cardamomo)	5,6-Dehydrokavain

continua

Quadro 3. continuação

Identificação do artigo	Autor/ano	Tipos de câncer	Família botânica	Planta medicinal (nome popular)	Princípio ativo
54	Thakor et al., 2017 ⁶⁰	Rim	Não identificada	Não especificada*	Ácido maslínico
55	Torquato et al., 2017 ⁶¹	Mama, próstata, cólon, fígado	Zingiberaceae e Theaceae	Curcuma longa e Camellia sinensis (açafrão-da-terra e chá-da-índia)	Curcumina e Epigallocatequina-3
56	Xia et al., 2017 ⁶²	Mama, cólon e próstata	Lamiaceae	Scutellaria baicalensi (solidéu-de-bacai)	Baicalin
57	Yadav et al., 2017 ⁴	Mama	Asteraceae	Eclipta alba (erva-botão)	Não identificado
58	Zhang et al., 2017 ⁶³	Mama	Ranunculaceae	Aconitum coreanum (acônito)	Polissacarídeos
59	Zhong et al., 2017 ⁶⁴	Pulmão, mama, fígado, cervical e próstata.	Dryopteridaceae	Dryopteris fragrans	Não identificado
60	Abu-Darwish e Efferth, 2018 ⁶⁵	Mama, próstata e rim	Solanaceae	Withania somnifera (ginseng-indiano)	Não identificado

Legenda: *Composto encontrado em plantas medicinais não especificadas.

Quadro 4. Plantas medicinais estudadas no tratamento do câncer. Alfenas, MG, 2020

Identificação do artigo	Autor/ano	Tipos de câncer	Família botânica	Planta medicinal (nome popular)	Princípio ativo
61	Al-Dabbagh et al., 2018 ⁶⁶	Fígado	Apocynaceae	Rhazya stricta	Flavonoides
62	Asadi-Samani et al., 2018 ⁶⁷	Próstata	Euphorbiaceae e Asteraceae	Euphorbia szovitsii e Achillea wilhelmsii	Não identificado
63	Bonam et al., 2018 ⁶⁸	Mama, rim, fígado e cólon	Zingiberaceae	Curcuma longa e curcuma zedoaria (açafrão-da-terra e zedoária)	Curcumina
64	Chen et al., 2018 ⁶⁹	Útero, melanoma	Berberidaceae	Gênero Epimedium	Icaritina
65	Dong et al., 2018 ⁷⁰	Pâncreas	Fabaceae	Pao Pereira (pau-pereira)	Não identificado
66	Escher et al., 2018 ⁷¹	Cólon, fígado e pulmão	Asteraceae	Centaurea cyanus (escovinha)	Clorogênico, ácidos cafeico, ferúlico
67	Esghaei et al., 2018 ⁷²	Cólon	Theaceae	Camellia sinensis (chá-da-índia)	Epicatequina
68	Fort et al., 2018 ⁷³	Próstata	Euphorbiaceae	Cnidosculus chayamansa	Não identificado
69	Gomes et al., 2018 ⁷⁴	Mama, rim e próstata	Asteraceae	Solidago chilensis (arnica-brasileira)	Diterpeno solidagenona

continua

Quadro 4. continuação

Identificação do artigo	Autor/ano	Tipos de câncer	Família botânica	Planta medicinal (nome popular)	Princípio ativo
70	Hong et al., 2018 ⁷⁵	Mama	Não identificada	Não especificada*	Apigenina e luteolina
71	Kuete et al., 2018 ⁷⁶	Mama, fígado e cólon	Não identificada	<i>Ptycholobium contortum</i>	β -amirina e lupeol
72	Maciel et al., 2018 ⁷⁷	Fígado, colorretal e pulmão	Malvaceae	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Antocianina e flavonoides
73	Malvicini et al., 2018 ⁷⁸	Colón	Poaceae	<i>Deschampsia antarctica</i> (erva-pilosa-antártica)	Antartina
74	Ogunlaja et al., 2018 ⁷⁹	Mama e Cólon	Moraceae	<i>Ficus burtt-davyi</i>	Catequina e lupeol
75	Saeed et al., 2018 ⁸⁰	Mama, cólon e fígado	Betulaceae	<i>Betula pendula</i> (bétula-branca)	Ácido betulínico
76	Santos et al., 2018 ⁸¹	Fígado, colorretal	Fabaceae, Theaceae e Aquifoliaceae	<i>Aspalathus linearis</i> , <i>Camellia sinensis</i> e <i>Ilex paraguariensis</i>	Kaempferol, catequina, epicatequina
77	Sethi et al., 2018 ⁸²	Mama, rim e cólon	Fabaceae	<i>Trigonella foenum-graecum</i> (feno-grego)	Diosgenina
78	Sodrul et al., 2018 ⁸³	Mama, rim e cólon	Araliaceae	<i>Panax ginseng</i> (ginseng)	Ginsenosídeos
79	Soyingbe et al., 2018 ⁸⁴	Mama, útero, rim e cólon	Apiaceae, Canellaceae e Curtisiaceae	<i>Centella asiatica</i> , <i>Warburgia salutaris</i> e <i>Curtisia dentata</i>	Não identificado

Legenda: *Composto encontrado em plantas medicinais não especificadas.

Quadro 5. Plantas medicinais estudadas no tratamento do câncer. Alfenas, MG, 2020

Identificação do artigo	Autor/ano	Tipos de câncer	Família botânica	Planta medicinal (nome popular)	Princípio ativo
80	Nguyen et al., 2019 ³	Pâncreas	-	<i>Paramignya trimera</i>	Ácido gálico e ácido cafeico
81	Tayeh e Ofir, 2018 ⁸⁵	Linfonodos	Asteraceae	<i>Asteriscus graveolens</i> (arruda)	Não identificado
82	Uen et al., 2018 ⁸⁶	Boca	Solanaceae	<i>Solanum nigrum</i> (erva-moura)	Não identificado
83	Zhang et al., 2018 ⁸⁷	Útero	Asteraceae	<i>Dryopteris fragrans</i>	Não identificado
84	Asl et al., 2018 ⁸⁸	Estômago	Linaceae	<i>Linum album</i> (fedegoso)	Não identificado
85	Aumeeruddy e Mahomoodally, 2019 ⁸⁹	Mama	Piperaceae, Piperaceae e Ranunculaceae	<i>Piper nigrum</i> , <i>Piper longum</i> e <i>Nigella sativa</i> (pimenta-do-reino)	Piperina, Sulforafina e timoquino
86	Cordeiro et al., 2019 ⁹⁰	Pulmão	Lythraceae	<i>Lafoensia pacari</i> (pacari)	Procianidinas

continua

Quadro 5. continuação

Identificação do artigo	Autor/ano	Tipos de câncer	Família botânica	Planta medicinal (nome popular)	Princípio ativo
87	De et al., 2019 ⁹¹	Pulmão e colo do útero	Dilleniaceae	Dillenia pentagyn (maça-de-elefante)	Não identificado
88	Iqbal et al., 2019 ⁹²	Pele	Zingiberaceae	Curcuma longa (açafrão-da-terra)	Curcumina
89	Lim et al., 2019 ⁹³	Câncer de cólon, mama e leucemia	Amaryllidaceae	Crinum amabile (açucena-do-brejo)	Não identificado
90	Mfengwana et al., 2019 ⁹⁴	Próstata, mama	Asparagaceae e Asteraceae	Asparagus laricinus e Senecio asperulus (aspargo)	Não identificado
91	Sinha et al., 2019 ⁹⁵	Rim	Não identificada	Não especificada*	Lupeol
92	Wang et al., 2019 ⁹⁶	Leucemia	Meliaceae	Melia azedarach (cinamomo)	Não identificado
93	Zahra et al., 2019 ⁹⁷	Mama, figado e laringe	Zingiberaceae	Alpinia zerumbet (falso-cardamomo)	Não identificado

Legenda: *Composto encontrado em plantas medicinais não especificadas.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nos estudos avaliados permitiram constatar que as plantas medicinais utilizadas no tratamento de diferentes tipos do câncer abrangeram gêneros e espécies originárias de diversos países e que, ao longo dos últimos anos, muita ênfase tem sido dada para esse tipo de pesquisa. Ao se destacar Fabaceae, Zingiberaceae e Theaceae, é possível notar que as substâncias encontradas nas plantas dessas famílias podem representar achados interessantes no que se refere ao estudo do tratamento do câncer, demonstrando efeitos antiproliferativos importantes, tanto em estudo *in vitro* como *in vivo*. Desse modo, esta revisão visou a direcionar estudos futuros com outras espécies dessas famílias, com o intuito de detalhar os mecanismos de ação e a aplicação no tratamento do câncer⁴.

O tipo de câncer mais descrito nesse levantamento foi o câncer de mama, principalmente associado à utilização de extratos de plantas medicinais em culturas de células. Segundo alguns autores^{15,70}, o câncer de mama é uma das principais causas de morte em mulheres no mundo, e o uso de terapias alternativas utilizando produtos naturais pode significar o aumento da sobrevivência desses pacientes, de um modo eficaz e seguro.

Determinados pesquisadores relataram a necessidade da identificação dos compostos presentes em plantas medicinais responsáveis pelo efeito antineoplásico⁶⁵. Nesta revisão, foi possível avaliar que os compostos curcumina, epicatequina, lupeol, ácido cafeico, ácido ursólico e berberina se destacaram em virtude da sua

atividade contra diversos tipos de câncer, especialmente em estudos *in vitro*, em que esses compostos foram isolados de plantas medicinais aplicadas em ensaios. A curcumina pode ser encontrada principalmente na *Curcuma longa*, e demonstrou efeito sobre a diminuição da viabilidade celular do câncer de mama e de cólon, por promover acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO), que pode promover estresse celular, fazendo com que a célula entre em processo de apoptose^{32,81}.

Outro estudo descreveu que a curcumina foi capaz de atuar como potente inibidor de NF- κ B (fator nuclear kappa B), podendo ser caracterizado como potente agente anticâncer, uma vez que esse complexo proteico (NF- κ B) está relacionado à resposta de estímulos de estresse e sua desregulação tem ligação com o desenvolvimento de tumores^{12,76}. Além disso, a curcumina foi associada à parada do ciclo celular na fase G2/S, induzindo apoptose. Esses achados, associados ao fácil acesso e baixo custo da planta, podem indicar a possibilidade da aplicação da curcumina na terapia de tumores de próstata, mama e cólon, potencializando o efeito da terapia convencional⁸¹. Quanto à determinação da dosagem de curcumina a ser utilizada, é importante ressaltar que maior parte dos estudos que analisaram a ação desse componente se conduziu por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo* e, embora estes apresentem a concentração do extrato utilizada, torna-se difícil a extrapolação para uso em seres humanos, fazendo-se necessários ensaios clínicos e estudo de modelos matemáticos que possam inferir sobre a posologia a ser utilizada para alcançar os resultados esperados¹.

A epicatequina, um flavonoide que pode ser encontrado em plantas como *Camellia sinensis*, conhecida como chá-

-da-índia, chá-verde, chá-branco, chá-vermelho, entre outras nomenclaturas populares, foi avaliada por inibir crescimento de células cancerosas, apresentando baixa toxicidade para as células saudáveis^{2,61}. O mecanismo de ação dessa substância estava associado com a elevação na concentração de caspases, que podem ser definidas como proteases essenciais e constitutivas do processo de apoptose.

O tratamento alternativo com plantas medicinais foi capaz de elevar tanto a concentração de caspases iniciadoras (como as de número 8 e 9), que tem como função clivar tanto as pró-formas inativas de caspases quanto a concentração de caspases efetoras (a de número 3, por exemplo), que clivam os demais substratos, dando sequência na cascata apoptótica⁴⁶. Essa característica possibilita o uso do composto na terapia anticâncer, visto que oferece segurança às células normais, enquanto exerce efeito antiproliferativo em tecidos tumorais³³.

O lupeol, pertencente à classe dos triterpenos pentacíclicos, encontrados principalmente em frutíferas comuns, como azeitona, manga e figo, mostrou efeitos promissores no tratamento do câncer⁷². Estudos^{41,42} demonstraram que esse composto foi capaz de desenvolver diversas funções, entre elas, a inibição da proliferação, migração e invasão de carcinoma de rim e vesícula biliar, além de induzir as células a sofrer apoptose.

O mecanismo de morte celular induzido pelo lupeol possivelmente está relacionado com a supressão de metaloproteinase da matriz (MMP-9), uma enzima que degrada a membrana basal, permitindo que fatores envolvidos com o processo carcinogênico invadam a corrente sanguínea, dando origem à metástase. Esse composto pode ser encontrado na planta da espécie *Hedera nepalensis*, e o extrato etanólico dessa planta foi capaz de inibir o crescimento celular em mais de 60% de cultura de células dos cânceres de mama e cervical, indicando possível aplicação na terapia oncológica⁸⁷.

De forma similar, outros estudos demonstraram que o lupeol apresentou atividade citotóxica para linhagens de câncer de mama, fígado e cólon, e pode se tornar um candidato promissor na terapia contra o câncer como medicamento, por causa da modulação na dinâmica mitocondrial, influenciando em processos que interferem na integridade da membrana, provocando apoptose. Contudo, será necessária ainda uma avaliação da posologia para aplicação em seres humanos em estudos posteriores, visto que os artigos apresentam ensaios *in vitro* e *in vivo*^{28,84}.

Um outro composto identificado nos estudos incluídos nesta revisão foi o ácido cafeico, um ácido fenólico que tem como propriedade a sua ligação com outros compostos e possui uma importante atividade antioxidante e

antiproliferativo. Esse ácido ativou o processo de apoptose em células do câncer de mama por meio da modulação de caspases e fragmentação do DNA, destruindo as células tumorais⁷².

Além disso, foi associado com o controle do ciclo celular relacionado aos genes da família Bcl-2 e às proteínas a que tais genes dão origem. Esses compostos integram a família das proteínas antiapoptóticas (a própria Bcl2, por exemplo), bem como por proteínas pró-apoptóticas (como a Bax), de modo que o composto foi capaz de regular negativamente Bcl-2 e diminuir a relação Bcl2/Bax⁴⁵. Deste modo, a aplicação do ácido cafeico como coadjuvante no tratamento do câncer pode se tornar viável, uma vez que esse composto também demonstrou baixa citotoxicidade a células normais, podendo, portanto, preservar tecidos saudáveis em pacientes com câncer³.

O ácido ursólico, um triterpenoide pentacíclico identificado nas ceras epicuticulares das maçãs e amplamente encontrado nas cascas das frutas e plantas medicinais, foi capaz de induzir apoptose nas células cancerosas do câncer de pele por meio do aumento da concentração de caspases, em especial a caspase número 3 efetora, responsável por clivar substratos, dando sequência à cascata que leva à morte celular⁷⁶. Os resultados encontrados mostraram uma eficácia dose-dependente, o que sugere que a aplicação coadjuvante ao tratamento de câncer deverá ser feita com o composto isolado, com o intuito de potencializar os efeitos da terapia convencional⁹¹.

Por fim, tem-se o composto berberina, um alcaloide benzilisoquinolina natural extraído de rizomas e raízes de várias plantas, como as da espécie *Berberis aristata*, que foi avaliada contra células do câncer de mama. Tal composto foi eficaz em sensibilizar as células ao uso de cisplatina (antineoplásico), com ativação de fatores pró-apoptóticos, também relacionados ao aumento de caspases, em especial a caspase 9, que é responsável pelas fases iniciais do processo de apoptose⁶⁶. Seu uso pode, portanto, ser indicado como terapia coadjuvante ao tratamento clínico, principalmente em pacientes com câncer que sofreram processo de metástase, por conta da sua atividade potencializadora dos efeitos exercidos por medicamentos antimetastáticos⁴⁹.

Tendo em vista esses achados na presente revisão integrativa, os estudos das dosagens *in vitro* e *in vivo* se fazem relevantes e necessários, para subsidiar sua possível aplicação em humanos, de acordo com um estudo no qual foram avaliados quatro pacientes com câncer de fígado que consumiram 100 mg/dia de açafrão-verdadeiro (*Crocus sativus*) seco encapsulado comparado com o grupo placebo, associado à quimioterapia. As observações mostraram que, no grupo tratado com açafrão-verdadeiro, dois pacientes apresentaram reposta parcial ou completa

ao tratamento eletivo e, no grupo placebo, nenhuma resposta foi observada, o que pode sugerir uma possível aplicação desses compostos no protocolo de tratamento de pacientes com neoplasias malignas¹.

As descobertas e informações apontadas pelos estudos selecionados e incluídos para análise desta revisão podem trazer fundamentos para novas pesquisas relacionadas à identificação de princípios ativos de plantas medicinais como terapia coadjuvante em seres humanos, com o objetivo de potencializar os efeitos da terapia convencional, de modo a sensibilizar as células aos medicamentos utilizados e aumentar a taxa de morte celular cancerosa, levando assim a um melhor prognóstico e revertendo o curso da doença.

CONCLUSÃO

Os resultados apontados pelos estudos incluídos nesta revisão permitiram concluir que as substâncias presentes nas plantas medicinais mais estudadas no tratamento do câncer são curcumina, epicatequina, lupeol, ácido cafeico, ácido ursólico e berberina. Esses compostos têm sido avaliados principalmente em ensaios *in vitro* e *in vivo* em razão do seu potencial antineoplásico e dos efeitos específicos como antiproliferação celular, aumento de proteínas pró-apoptóticas e diminuição de fatores que levam células tumorais a sofrerem metástase.

Com isso, os estudos oferecem subsídios para que pesquisas futuras possam associar a utilização de compostos presentes em plantas medicinais ao tratamento convencional aplicado (radio ou quimioterapia), com o intuito de potencializar os efeitos destes últimos e melhorar o prognóstico de pacientes oncológicos.

Pesquisas futuras com diferentes métodos devem ser conduzidas no sentido de estabelecer melhor os mecanismos de ação pelos quais esses componentes agem, a dose segura para aplicação em seres humanos e possíveis efeitos adversos com a sua utilização.

CONTRIBUIÇÕES

Os autores contribuíram igualmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; assim como na redação e revisão crítica e aprovaram a versão final publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

- Hosseini A, Mousavi SH, Ghanbari A, et al. Effect of saffron on liver metastases in patients suffering from cancers with liver metastases: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed.* 2015;5(5):434-40. doi: <http://doi.org/10.22038/ajp.2015.4667>
- Asadi-Samani M, Kooti W, Aslani E, et al. A systematic review of Iran's medicinal plants with anticancer effects. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2016;21(2):143-53. doi: <http://doi.org/10.1177/2156587215600873>
- Nguyen VT, Scarlett CJ. Cytotoxic activity of extracts and fractions from *Paramignya trimera* root and *Phyllanthus amarus* against pancreatic cancer cell lines. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(1):245-9. doi: http://doi.org/10.4103/jcr.JCRT_85_18
- Yadav NK, Arya RK, Dev K, et al. Alcoholic extract of *eclipta alba* shows *in vitro* antioxidant and anticancer activity without exhibiting toxicological effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9094641. doi: <http://doi.org/10.1155/2017/9094641>
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo).* 2010;8(1):102-6. doi: <http://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Sousa CKL, Silva ACO, Silva AL, et al. As evidências científicas da bronquiectasia: etiologia, diagnóstico e formas de tratamento. *Braz J Surg Clin Res [Internet].* 2019 [acesso 2019 set 18];26(3):78-83. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190520_090939.pdf
- Melnyk BM, Fineout-Overholt E, Feinstein NF, et al. Nurses' perceived knowledge, beliefs, skills, and needs regarding evidence-based practice: implications for accelerating the paradigm shift. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2004;1(3):185-93. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2004.04024.x>
- Fernandes DL. Representações sociais de adolescentes sobre o câncer de colo do útero [dissertação na Internet]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2011. [acesso 2019 ago 20]. 87 p. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/9254>
- Azadmehr A, Hajiaghaee R, Baradaran B, et al. Apoptosis cell death effect of *scrophularia variegata* on breast cancer cells via mitochondrial intrinsic pathway. *Adv Pharm Bull.* 2015;5(3):443-6. doi: <http://doi.org/10.15171/apb.2015.060>
- Caamal-Fuentes EE, Peraza-Sánchez SR, Torres-Tapia LW, et al. Isolation and identification of cytotoxic compounds from *aeschynomene fascicularis*, a mayan medicinal plant. *Molecules.* 2015;20(8):13563-74. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules200813563>
- Sawadogo WR, Cerella C, Al-Mourabit A, et al. Cytotoxic, antiproliferative and pro-apoptotic effects of

- 5-Hydroxyl-6,7,3',4',5'-Pentamethoxyflavone Isolated from *Lantana ukambensis*. *Nutrients*. 2015;7(12):10388-97. doi: <http://doi.org/10.3390/nu7125537>
12. Esmacilbeig M, Kouhpayeh SA, Amirghofran Z. An investigation of the growth inhibitory capacity of several medicinal plants from Iran on tumor cell lines. *Iran J Cancer Prev*. 2015;8(5):e4032. doi: <http://doi.org/10.17795/ijcp-4032>
 13. Formagio ASN, Vieira MC, Volobuff CRF, et al. In vitro biological screening of the anticholinesterase and antiproliferative activities of medicinal plants belonging to Annonaceae. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(4):308-15. doi: <http://doi.org/10.1002/ptr.5660>
 14. Ghorbani A, Hosseini A. Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna J Phytomed*. 2015;5(2):84-97. doi: <http://doi.org/10.22038/ajp.2015.3872>
 15. Jafri L, Saleem S, Kondrytuk TP, et al. *Hedera nepalensis* K. Koch: a novel source of natural cancer chemopreventive and anticancerous compounds. *Phytother Res*. 2016;30(3):447-53. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.5546>
 16. Kuete V, Sandjo LP, Mbaveng AT, et al. Cytotoxicity of selected cameroonian medicinal plants and *Nauclaea pobequinii* towards multi-factorial drug-resistant cancer cells. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:309. doi: <http://doi.org/10.1186/s12906-015-0841-y>
 17. Kuete V, Efferth T. African flora has the potential to fight multidrug resistance of cancer. *Biomed Res Int*. 2015;2015:914813. doi: <http://doi.org/10.1155/2015/914813>
 18. Manosroi A, Akazawa H, Kitdamrongtham W, et al. Potent antiproliferative effect on liver cancer of medicinal plants selected from the Thai/Lanna medicinal plant recipe database "MANOSROI III." *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:397181. doi: <http://doi.org/10.1155/2015/397181>
 19. Mohammed A, Chiruvella KK, Rao YK, et al. In vitro production of echinoidinin, 7-O-methywogonin from callus cultures of *Andrographis lineata* and their cytotoxicity on cancer cells. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141154. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0141154>
 20. Nourazarian SM, Nourazarian A, Majidinia M, et al. Effect of root extracts of medicinal herb *Glycyrrhiza glabra* on HSP90 gene expression and apoptosis in the HT-29 colon cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(18):8563-6. doi: <http://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.18.8563>
 21. Rabe ST, Emani SA, Iranshahi M, et al. Anti-cancer properties of a sesquiterpene lactone-bearing fraction from *Artemisia khorassanica*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):863-8. doi: <http://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.3.863>
 22. Sung B, Chung HS, Kim M, et al. Cytotoxic effects of Solvent-Extracted active components of *Salvia miltiorrhiza* Bunge on human cancer cell lines. *Exp Ther Med*. 2015;9(4):1421-8. doi: <http://doi.org/10.3892/etm.2015.2252>
 23. Wen YC, Lee WJ, Tan P, et al. By inhibiting snail signaling and miR-23a-3p, osthole suppresses the EMT-mediated metastatic ability in prostate cancer. *Oncotarget*. 2015;6(25):21120-36. doi: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.4229>
 24. Yaacob NS, Yankuzo HM, Devaraj S, et al. Anti-tumor action, clinical biochemistry profile and phytochemical constituents of a pharmacologically active fraction of *S. crispus* in NMU-induced rat mammary tumour model. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126426. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0126426>
 25. Yadav NK, Saini KS, Hossain Z, et al. *Saraca indica* bark extract shows in vitro antioxidant, antibreast cancer activity and does not exhibit toxicological effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:205360. doi: <http://doi.org/10.1155/2015/205360>
 26. Ali MA, Farah MA, Al-Hemaid FM, et al. Assessment of biological activity and UPLC-MS based chromatographic profiling of ethanolic extract of *Ochradenus arabicus*. *Saudi J Biol Sci*. 2016;23(2):229-36. doi: <http://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.02.010>
 27. Chen G, Li X, Saleri F, et al. Analysis of flavonoids in *Rhamnus davurica* and its antiproliferative activities. *Molecules*. 2016;21(10):1275. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules21101275>
 28. Du WJ, Yang XL, Song ZJ, et al. Antitumor activity of total flavonoids from *Daphne genkwa* in colorectal cancer. *Phytother Res*. 2016;30(2):323-30. doi: <http://doi.org/10.1002/ptr.5540>
 29. Narayanan J, Antonisamy JMA. Ethanol extracts of selected *Cyathea* species decreased cell viability and inhibited growth in MCF7 cell line cultures. *J Acupunct Meridian Stud*. 2016;9(3):151-5. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jams.2016.04.004>
 30. Kim HY, Kim J, Ha Thi HT, et al. Evaluation of anti-tumorigenic activity of BP3B against colon cancer with patient-derived tumor xenograft model. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):473. doi: <http://doi.org/10.1186/s12906-016-1447-8>
 31. Kuete V, Dzotam JK, Voukeng IK, et al. Cytotoxicity of methanol extracts of *Annona muricata*, *Passiflora edulis* and nine other Cameroonian medicinal plants towards multi-factorial drug-resistant cancer cell lines. *Springerplus*. 2016;5(1):1666. doi: <http://doi.org/10.1186/s40064-016-3361-4>
 32. Leelawat S, Leelawat K. Molecular mechanisms of cholangiocarcinoma cell inhibition by medicinal plants. *Oncol Lett*. 2016;13(2):961-6. doi: <http://doi.org/10.3892/ol.2016.5488>

33. Motawi TK, Abdelazim SA, Darwish HA, et al. Modulation of tamoxifen cytotoxicity by caffeic acid phenethyl ester in MCF-7 breast cancer cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3017108. doi: <http://doi.org/10.1155/2016/3017108>
34. Prasad NR, Muthusamy G, Shanmugam M, et al. South Asian medicinal compounds as modulators of resistance to chemotherapy and radiotherapy. *Cancers (Basel).* 2016;8(3):32. doi: <http://doi.org/10.3390/cancers8030032>
35. Pereira A, Bester M, Soundy P, et al. Anti-proliferative properties of commercial *Pelargonium sidoides* tincture, with cell-cycle G0/G1 arrest and apoptosis in Jurkat leukaemia cells. *Pharm Biol.* 2016;54(9):1831-40. doi: <http://doi.org/10.3109/13880209.2015.1129545>
36. Sapio L, Gallo M, Illiano M, et al. The natural cAMP elevating compound Forskolin in cancer therapy: is it time? *J Cell Physiol.* 2017;232(5):922-7. doi: <http://doi.org/10.1002/jcp.25650>
37. Subramani R, Gonzalez E, Arumugam A, et al. Nimbolide inhibits pancreatic cancer growth and metastasis through ROS-mediated apoptosis and inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Sci Rep.* 2016;6:19819. doi: <http://doi.org/10.1038/srep19819>
38. Sun Q, Dong M, Wang Z, et al. Selenium-enriched polysaccharides from *Pyracantha fortuneana* (Se-PFPs) inhibit the growth and invasive potential of ovarian cancer cells through inhibiting β -catenin signaling. *Oncotarget.* 2016;7(19):28369-83. doi: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.8619>
39. Thomas E, Gopalakrishnan V, Somasagara RR, et al. Extract of *Vernonia condensata*, Inhibits tumor progression and improves survival of tumor-allograft bearing mouse. *Sci Rep.* 2016;6: 23255. doi: <http://doi.org/10.1038/srep23255>
40. Teoh PL, Cheng AYW, Liao M, et al. Chemical composition and cytotoxic properties of *Clinacanthus nutans* root extracts. *Pharm Biol.* 2016;55(1):394-401. doi: <http://doi.org/10.1080/13880209.2016.1242145>
41. Uche FI, Drijfhout FP, McCullagh J, et al. Cytotoxicity effects and apoptosis induction by bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Triclisia subcordata*. *Phyther Res.* 2016;30(9):1533-9. doi: <http://doi.org/10.1002/ptr.5660>
42. Zhao Y, Jing Z, Li Y, et al. Berberine in combination with cisplatin suppresses breast cancer cell growth through induction of DNA breaks and caspase-3-dependent apoptosis. *Oncol Rep.* 2016;36(1):567-72. doi: <http://doi.org/10.3892/or.2016.4785>
43. Attar R, Cincin ZB, Bireller ES, et al. Apoptotic and genomic effects of corilagin on SKOV3 ovarian cancer cell line. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1941-6. doi: <http://doi.org/10.2147/OTT.S135315>
44. Bhandari J, Muhammad BT, Thapa P, et al. Study of phytochemical, anti-microbial, anti-oxidant, and anti-cancer properties of *Allium wallichii*. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:102. doi: <http://doi.org/10.1186/s12906-017-1622-6>
45. Chandel M, Kumar M, Sharma U, et al. Investigations on Antioxidant, Antiproliferative and COX-2 Inhibitory Potential of Alkaloids from *Anthocephalus cadamba* (Roxb.) Miq. Leaves. *Chem Biodivers.* 2017;14(4):2-11. doi: <http://doi.org/10.1002/cbdv.201600376>
46. Rodrigues PSM, Bertolin AO, Fucase TM, et al. Avaliação da atividade citotóxica dos extratos etanólicos da casca e das folhas da *Terminalia fagifolia* Mart. sobre células normais e tumorais. *J Health Biol Sci.* 2017;5(1):16-23. doi: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v5i1.1068.p.16-23.2017>
47. Dushimemaria F, Preez CID, Mumbengegwi DR. Randomized anticancer and Cytotoxicity activities of *Guibourtia Coleosperma* and *Diospyros Chamaethamnus*. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2017;14(4):1-7. doi: <http://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i4.1>
48. Harsha Raj M, Ghosh D, Banerjee R, et al. Suppression of VEGF-induced angiogenesis and tumor growth by *Eugenia jambolana*, *Musa paradisiaca*, and *Coccinia indica* extracts. *Pharm Biol.* 2017;55(1):1489-99. doi: <http://doi.org/10.1080/13880209.2017.1307422>
49. Kooti W, Servatyari K, Behzadifar M, et al. Effective medicinal plant in cancer treatment, part 2: review study. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22(4):982-95. doi: <http://doi.org/10.1177/2156587217696927>
50. Kuete V, Fokou FW, Karaosmanoğlu O, et al. Cytotoxicity of the methanol extracts of *Elephantopus mollis*, *Kalanchoe crenata* and 4 other Cameroonian medicinal plants towards human carcinoma cells. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):280. doi: <http://doi.org/10.1186/s12906-017-1793-1>
51. Mbaveng AT, Kuete V, Efferth T. Potential of central, Eastern and Western Africa medicinal plants for cancer therapy: spotlight on resistant cells and molecular targets. *Front Pharmacol.* 2017;8:343. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2017.00343>
52. Liang C, Pan H, Li H, et al. In vitro anticancer activity and cytotoxicity screening of phytochemical extracts from selected traditional Chinese medicinal plants. *J BUON [Internet].* 2017 [cited 2019 Aug 29];22(2):543-51. Available from: <https://www.jbuon.com/archive/22-2-543.pdf>
53. Mbele M, Hull R, Dlamini Z. African medicinal plants and their derivatives: current efforts towards potential anti-cancer drugs. *Exp Mol Pathol.* 2017;103(2):121-34. doi: <http://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.08.002>
54. Nguyen VT, Sakoff JA, Scarlett CJ. Physicochemical, antioxidant, and cytotoxic properties of *Xao Tam Phan* (*Paramignya trimera*) root extract and its fractions. *Chem Biodivers.* 2017;14(4):1-9. doi: <http://doi.org/10.1002/cbdv.201600396>

55. Okubo S, Uto T, Goto A, et al. Berberine Induces Apoptotic Cell Death via Activation of Caspase-3 and -8 in HL-60 Human Leukemia Cells: Nuclear Localization and Structure-Activity Relationships. *Am J Chin Med.* 2017;45(7):1497-511. doi: <http://doi.org/10.1142/S0192415X17500811>
56. Pandey S. In vivo antitumor potential of extracts from different parts of *Bauhinia variegata* linn. Against b16f10 melanoma tumour model in c57bl/6 mice. *Appl Cancer Res.* 2017;37:33. doi: <http://doi.org/10.1186/s41241-017-0039-3>
57. Rahman MA, Sahabjada, Akhtar J. Evaluation of anticancer activity of *Cordia dichotoma* leaves against a human prostate carcinoma cell line, PC3. *J Tradit Complement Med.* 2017;7(3):315-21. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.11.002>
58. Rajavel T, Mohankumar R, Archunan G, et al. Beta sitosterol and Daucosterol (phytosterols identified in *Grewia tiliaefolia*) perturbs cell cycle and induces apoptotic cell death in A549 cells. *Sci Rep.* 2017;7:3418. doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-017-03511-4>
59. Roman Junior WA, Gomes DB, Zanchet B, et al. Antiproliferative effects of pinostrobin and 5,6-dehydrokavain isolated from leaves of *alpinia zerumbet*. *Rev Bras Farmacogn.* 2017;27(5):592-8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.05.007>
60. Thakor P, Song W, Subramanian RB, et al. Maslinic acid inhibits proliferation of renal cell carcinoma cell lines and suppresses angiogenesis of endothelial cells. *J Kidney Cancer VHL.* 2017;4(1):16-24. doi: <http://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.64>
61. Torquato HFV, Goettert MI, Justo GZ, et al. Anti-cancer phytometabolites targeting cancer stem cells. *Curr Genomics.* 2017;18(2):156-74. <http://doi.org/10.2174/1389202917666160803162309>
62. Xia X, Cole SPC, Cai T, et al. Effect of traditional Chinese medicine components on multidrug resistance in tumors mediated by P-glycoprotein. *Oncol Lett.* 2017;13(6):3989-96. doi: <http://doi.org/10.3892/ol.2017.5976>
63. Zhang Y, Wu W, Kang L, et al. Effect of Aconitum coreanum polysaccharide and its sulphated derivative on the migration of human breast cancer MDA-MB-435s cell. *Int J Biol Macromol.* 2017;103:477-83. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.084>
64. Zhong ZC, Zhao DD, Liu ZD, et al. A new human cancer cell proliferation inhibition sesquiterpene, dryofraterpene a, from medicinal plant *dryopteris fragrans* (L.) Schott. *Molecules.* 2017;22(1):180. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules22010180>
65. Abu-Darwish MS, Efferth T. Medicinal plants from near east for cancer therapy. *Front Pharmacol.* 2018;9:56. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2018.00056>
66. Al-Dabbagh B, Elhaty IA, Al Hroust A, et al. Antioxidant and anticancer activities of *Trigonella foenum-graecum*, *Cassia acutifolia* and *Rhazya stricta*. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):240. doi: <http://doi.org/10.1186/s12906-018-2285-7>
67. Asadi-Samani M, Rafieian-Kopaei M, Lorigooini Z, et al. A screening of growth inhibitory activity of Iranian medicinal plants on prostate cancer cell lines. *Biomedicine (Taipei).* 2018;8(2):8. doi: <http://doi.org/10.1051/bmdcn/2018080208>
68. Bonam SR, Wu YS, Tunki L, et al. What has come out from phytomedicines and herbal edibles for the treatment of cancer? *ChemMedChem.* 2018;13(18):1854-72. doi: <http://doi.org/10.1002/cmdc.201800343>
69. Chen X, Song L, Hou Y, et al. Reactive oxygen species induced by icaritin promote DNA strand breaks and apoptosis in human cervical cancer cells. *Oncol Rep.* 2018;41(2):765-78. doi: <http://doi.org/10.3892/or.2018.6864>
70. Dong R, Chen P, Chen Q. Extract of the medicinal plant *pao pereira* inhibits pancreatic cancer stem-like cell in vitro and in vivo. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1204-15. doi: <http://doi.org/10.1177/1534735418786027>
71. Escher GB, Santos JS, Rosso ND, et al. Chemical study, antioxidant, anti-hypertensive, and cytotoxic/cytoprotective activities of *Centaurea cyanus* L. petals aqueous extract. *Food Chem Toxicol.* 2018;118:439-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.05.046>
72. Esghaei M, Ghaffari H, Esboei BR, et al. Evaluation of anticancer activity of *Camellia Sinensis* in the Caco-2 colorectal cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(6):1697-701. doi: <http://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1697>
73. Fort RS, Barnech JMT, Dourron J, et al. Isolation and structural characterization of bioactive molecules on prostate cancer from mayan traditional medicinal plants. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(3):78. doi: <http://doi.org/10.3390/ph11030078>
74. Gomes DB, Zanchet B, Locateli G, et al. Antiproliferative potential of solidagenone isolated of *Solidago chilensis*. *Rev Bras Farmacogn.* 2018;28(6):703-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.09.001>
75. Hong J, Fristiohady A, Nguyen CH, et al. Apigenin and luteolin attenuate the breaching of MDA-MB231 breast cancer spheroids through the lymph endothelial barrier in vitro. *Front Pharmacol.* 2018;9:220. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2018.00220>
76. Kuete V, Ngnintedo D, Fotso GW, et al. Cytotoxicity of seputhecarpan D, thonningiol and 12 other phytochemicals from African flora towards human carcinoma cells. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:36. doi: <http://doi.org/10.1186/s12906-018-2109-9>
77. Maciel LG, do Carmo MAV, Azevedo L, et al. *Hibiscus sabdariffa* anthocyanins-rich extract: chemical stability, in vitro antioxidant and antiproliferative activities.

- Food Chem Toxicol. 2018;113:187-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.053>
78. Malvicini M, Gutierrez-Moraga A, Rodriguez MM, et al. A tricin derivative from *deschampsia antarctica* desv. Inhibits colorectal carcinoma growth and liver metastasis through the induction of a specific immune response. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(5):966-76. doi: <http://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0193>
79. Ogunlaja OO, Moodley R, Singh M, et al. Cytotoxic activity of the bioactive principles from *Ficus burtt-davyi*. *J Environ Sci Health B.* 2018;53(4):261-75. doi: <https://doi.org/10.1080/03601234.2017.1410385>
80. Saeed MEM, Mahmoud N, Sugimoto Y, et al. Betulinic acid exerts cytotoxic activity against multidrug-resistant tumor cells via targeting autocrine motility factor receptor (AMFR). *Front Pharmacol.* 2018;9:481. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2018.00481>
81. Santos JS, Deolindo CTP, Hoffmann JF, et al. Optimized *Camellia sinensis* var. *sinensis*, *Ilex paraguariensis*, and *Aspalathus linearis* blend presents high antioxidant and antiproliferative activities in a beverage model. *Food Chem.* 2018;254:348-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.021>
82. Sethi G, Shanmugam MK, Warriar S, et al. Pro-apoptotic and anti-cancer properties of diosgenin: a comprehensive and critical review. *Nutrients.* 2018;10(5):645. doi: <http://doi.org/10.3390/nu10050645>
83. Sodrul IMD, Wang C, Chen X, et al. Role of ginsenosides in reactive oxygen species-mediated anticancer therapy. *Oncotarget.* 2018;9(2):2931-50. doi: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.23407>
84. Soyngbe OS, Mongalo NI, Makhafola TJ. In vitro antibacterial and cytotoxic activity of leaf extracts of *Centella asiatica* (L.) Urb, *Warburgia salutaris* (Bertol. F.) Chiov and *Curtisia dentata* (Burm. F.) C.A.Sm - medicinal plants used in South Africa. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:315. doi: <http://doi.org/10.1186/s12906-018-2378-3>
85. Tayeh Z, Ofir R. *Asteriscus graveolens* extract in combination with cisplatin/etoposide/doxorubicin suppresses lymphoma cell growth through induction of caspase-3 dependent apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2219. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms19082219>
86. Uen WC, Lee BH, Shi YC, et al. Inhibition of aqueous extracts of *Solanum nigrum* (AESN) on oral cancer through regulation of mitochondrial fission. *J Tradit Complement Med.* 2018;8(1):220-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.05.011>
87. Zhang T, Wang L, Duan DH, et al. Cytotoxicity-guided isolation of two new phenolic derivatives from *Dryopteris fragrans* (L.) Schott. *Molecules.* 2018;23(7):1652. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules23071652>
88. Asl EA, Mehrabadi JF, Afshar D, et al. Apoptotic effects of *Linum album* extracts on AGS human gastric adenocarcinoma cells and ZNF703 oncogene expression. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(10):2911-6. doi: <http://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.10.2911>
89. Aumeeruddy MZ, Mahomoodally MF. Combating breast cancer using combination therapy with 3 phytochemicals: Piperine, sulforaphane, and thymoquinone. *Cancer.* 2019;125(10):1600-11. doi: <http://doi.org/10.1002/cncr.32022>
90. Cordeiro YG, Rochetti AL, Souza VC, et al. Antineoplastic effect of procyanidin-rich extract of *Lafoensia Pacari* in lung carcinoma cells. *Braz Arch Biol Technol.* 2019;62:e19160638. doi: <http://doi.org/10.1590/1678-4324-2019160638>
91. De D, Chowdhury P, Panda SK, et al. Ethanolic extract of leaf of *Dillenia pentagyna* reduces in-vitro cell migration and induces intrinsic pathway of apoptosis via downregulation of NF- κ B in human NSCLC A549 cells. *J Cell Biochem.* 2019;120(12):19841-57. doi: <http://doi.org/10.1002/jcb.29289>
92. Iqbal J, Abbasi BA, Ahmad R, et al. Potential phytochemicals in the fight against skin cancer: current landscape and future perspectives. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1381-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.107>
93. Lim CP, Yam MF, Asmawi MZ, et al. Cytostatic and antiproliferative activities of f5 fraction of crinum amabile leaf chloroform extract showed its potential as cancer chemotherapeutic agent. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:7521504. doi: <http://doi.org/10.1155/2019/7521504>
94. Mfengwana PH, Mashele SS, Manduna IT. Cytotoxicity and cell cycle analysis of *Asparagus loricinus* Burch. and *Senecio asperulus* DC. on breast and prostate cancer cell lines. *Heliyon.* 2019;5(5):e01666. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01666>
95. Sinha K, Chowdhury S, Banerjee S, et al. Lupeol alters viability of SK-RC-45 (Renal cell carcinoma cell line) by modulating its mitochondrial dynamics. *Heliyon.* 2019;5(8):e02107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02107>
96. Wang N, Fan Y, Yuan CM, et al. Selective ERK1/2 agonists isolated from *Melia azedarach* with potent anti-leukemic activity. *BMC Cancer.* 2019;19:764. doi: <http://doi.org/10.1186/s12885-019-5914-8>
97. Zahra MH, Salem TAR, El-Aarag B, et al. *Alpinia zerumbet* (Pers.): Food and medicinal plant with potential in vitro and in vivo anti-cancer activities. *Molecules.* 2019;24(13):2495. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules24132495>

Recebido em 29/6/2020
Aprovado em 19/8/2020