

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
Doutorado

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES DA FLORA
MARANHENSE NA TERAPÊUTICA DO CÂNCER:
contribuição para obtenção de bioprodutos e promoção da
farmacovigilância**

JÉSSYCA WAN LUME DA SILVA GODINHO

São Luís

2023

JÉSSYCA WAN LUME DA SILVA GODINHO

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES DA FLORA
MARANHENSE NA TERAPÊUTICA DO CÂNCER:
contribuição para obtenção de bioprodutos e promoção da
farmacovigilância**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Flavia Maria Mendonça do Amaral

Co-Orientadora: Prof^ª Dr^ª Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos

São Luís

2023

Godinho, Jéssyca Wan Lume da Silva.

Estudo de validação de espécies da flora maranhense na terapêutica do câncer : contribuição para obtenção de bioprodutos e promoção da farmacovigilância / Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho. - 2022.

200 f.

Coorientador(a): Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos.

Orientador(a): Flavia Maria Mendonça do Amaral.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2022.

1. Abordagem etnofarmacológica. 2. Anticancerígeno.
3. Fitoterápicos. 4. Kalanchoe daigremontiana (Raym.- Hamet & Perrier) A.Berger. I. Amaral, Flavia Maria Mendonça do. II. Santos, Ana Paula Silva de Azevedo dos. III. Título.

JÉSSYCA WAN LUME DA SILVA GODINHO

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES DA FLORA
MARANHENSE NA TERAPÊUTICA DO CÂNCER:
contribuição para obtenção de bioprodutos e promoção da
farmacovigilância**

BANCA EXAMINADORA

Aprovado em: 31 / 01 / 2023

Prof. Dr. Aramys da Silva Reis
(UFMA)

Prof^a. Dr^a. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes
(UFMA)

Prof^a. Dr^a. Ludmilla Santos Silva de Mesquita
(Pitágoras)

Prof. Dr. Wermerson Assunção Barroso
(ITPAC)

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos
(Co-Orientadora)

Prof^a. Dr^a. Flavia Maria Mendonça do Amaral
(Orientadora)

“Temos que continuar aprendendo. Temos que estar abertos. E temos que estar prontos para espalhar nosso conhecimento a fim de chegar a uma compreensão mais elevada da realidade.”

Thich Nhat Hanh

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, devo a Ele tudo o que sou e o que serei, tudo o que fiz e o que ainda farei.

À minha orientadora Profa Dra. Flavia Maria Mendonça do Amaral, por todos esses anos de parceria, por sempre ter ido muito além do papel de orientadora, pela generosidade de partilhar comigo seus conhecimentos, por ser meu exemplo, pela paciência, pelo respeito, pelo companheirismo e amizade. Muito obrigada, por ter confiado em mim para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus pais, Raquel e Sérgio, pelo amor, apoio e incentivo incondicionais, por serem a base de impulso e sustentação para realização de todos os meus sonhos. Ao meu irmão, pela amizade e companheirismo. Aos meus familiares por estarem sempre ao meu lado em todos os importantes momentos da minha vida.

Agradeço a todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), em especial minha co-orientadora, Profa Dra. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos, agradeço também a todos os funcionários que contribuem para o desenvolvimento das nossas atividades acadêmicas.

Aos amigos e colegas de turma e dos laboratórios LaFiBioS e LIAC que muito me ajudaram na realização da pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta com o desenvolvimento deste trabalho, o meu muito obrigada.

RESUMO

O câncer é uma doença multifatorial, constituindo sério problema de saúde pública mundial. Na busca por novos agentes anticancerígenos, os recursos naturais, especialmente de origem vegetal, representam importante fonte, visto que diversos fármacos disponibilizados na terapêutica atual foram obtidos a partir espécies vegetais; o que deve estimular as pesquisas, exigindo esforços e recursos no desenvolvimento dos estudos de validação, principalmente das espécies de uso popular. Nesse sentido, a abordagem etnofarmacológica representa importante ferramenta para seleção de espécies vegetais para esses estudos. Desta forma, este trabalho objetiva desenvolver estudo de validação de espécies da flora local empregadas popularmente no tratamento do câncer pela população de São Luis/Maranhão; visando contribuição na P&D de novas opções terapêuticas no tratamento do câncer. A pesquisa iniciou a partir de levantamento bibliográfico em bases de dados das prováveis espécies vegetais com potencial anticancerígeno segundo estudos etnofarmacológicos publicados no período de 2001 a 2020. Na sequência foi realizada pesquisa de campo, com abordagem etnofarmacológica, sendo entrevistados 227 pacientes de estabelecimentos de saúde especializados em tratamento de câncer de São Luís, Maranhão, de junho a dezembro de 2019. Fundamentado nos dados etnofarmacológicos foi selecionada uma espécie vegetal com potencial anticancerígeno referido popularmente para a realização de estudos químicos e de citotoxicidade. No levantamento bibliográfico destacaram-se as espécies *Zingiber officinale* Roscoe (gengibre), *Allium sativum* L. (alho), *Allium cepa* L. (cebola), *Aloe vera* (L) Burm. f. (babosa) e *Annona muricata* L. (graviola); espécies essas com diversos estudos que comprovam atividade antitumoral, mas sem garantia de segurança pela escassez de dados clínicos (Capítulo 1). No estudo etnofarmacológico conduzido, as cinco espécies mais citadas foram *Annona muricata* L. (graviola), *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier) A.Berger (aranto), *Senna alexandrina* Mill. (sene), *Morinda citrifolia* L. (noni) e *Dysphania ambrosioides* L. Mosyakin & Clemants (mastruz) (Capítulo 2). Os estudos químicos e de atividades antioxidante e citotóxica foram realizados com extrato das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* obtido por maceração com ultrassom (hidromódulo 1:6), com identificação química realizada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa com ionização por "electrospray"; e a avaliação das atividades antioxidante e citotóxica feitas *in vitro* por, respectivamente, fotolorimetria e em linhagens celulares cancerosas humanas (HeLa) e células não tumorais de fibroblasto humano (GM 0492A). Os resultados mostraram a presença do ácido galoilquínico e dois compostos derivados do kaempferol no extrato de aranto, atividade antioxidante com CE₅₀ 6,71 µg/mL e atividade citotóxica com valores de CI₅₀ para células tumorais de 21,95 µg/mL e para células normais de 93,25 µg/mL. (Capítulo 3). Esses dados em conjunto incentivam a continuidade da validação da atividade antitumoral da espécie por ensaios complementares *in vitro* e *in vivo* diante do potencial antineoplásico ora constatado e reforçam o papel da etnofarmacologia como ferramenta, tanto na seleção de espécies vegetais para Pesquisa e Desenvolvimento de novos bioprodutos, como na identificação de riscos e perigos associados ao uso terapêutico popular de plantas sem eficácia e segurança comprovados, incentivando as ações de Farmacovigilância em Fitoterapia.

Palavras-chave: abordagem etnofarmacológica, *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier) A.Berger, fitoterápicos, anticancerígeno.

ABSTRACT

Cancer is a multifactorial disease, constituting a serious global public health problem. In the search for new anticancer agents, natural resources, especially of plant origin, represent an important source, since several drugs made available in the current therapy were obtained from plant species; this should stimulate research, requiring efforts and resources in the development of validation studies, especially of popularly used species. In this sense, the ethnopharmacological approach represents an important tool for the selection of plant species for these studies. Thus, this work aims to develop a validation study of local flora species popularly used in cancer treatment by the population of São Luis/Maranhão; contributing to the D&R of new therapeutic options in cancer treatment. The research started from a bibliographic survey in databases of probable plant species with anticancer potential according to ethnopharmacological studies published from 2001 to 2020. Next, field research was conducted, with an ethnopharmacological approach, and 227 patients from health facilities specialized in cancer treatment in São Luís, Maranhão, from June to December 2019 were interviewed. Based on ethnopharmacological data, a plant species with anticancer potential is popularly reported for chemical and cytotoxicity studies. In the bibliographic survey, the species *Zingiber officinale* Roscoe (ginger), *Allium sativum* L. (garlic), *Allium cepa* L. (onion), *Aloe vera* (L.) Burm. f. (aloe), and *Annona muricata* L. (soursop); these species have several studies that prove antitumor activity, but without guarantee of safety due to the scarcity of clinical data (Chapter 1). In the ethnopharmacological study conducted, the five most cited species were *Annona muricata* L. (soursop), *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier) A.Berger (arantho), *Senna alexandrina* Mill. (senna), *Morinda citrifolia* L. (noni) and *Dysphania ambrosioides* L. Mosyakin & Clemants (epazote) (Chapter 2). Chemical studies and antioxidant and cytotoxic activities were carried out with extract from *Kalanchoe daigremontiana* leaves obtained by maceration with ultrasound (hydromodule 1:6), with chemical identification performed by high-efficiency liquid chromatography coupled to mass spectrometry with electrospray ionization; and the evaluation of antioxidant and cytotoxic activities made in vitro by photocolormetry and human cancer cell lines (HeLa) and non-tumor human fibroblast cells (GM 0492A), respectively. The results showed the presence of galloylquinic acid and two compounds derived from kaempferol in arantho extract, antioxidant activity with CE₅₀ 6.71 µg/mL, and cytotoxic activity with IC₅₀ values for tumor cells of 21.95 µg/mL and for normal cells of 93.25 µg/mL. (Chapter 3). These data together encourage the continuity of the validation of the antitumor activity of the species by complementary *in vitro* and *in vivo* assays in view of the antineoplastic potential found here and reinforce the role of ethnopharmacology as a tool, both in the selection of plant species for Research and Development of new bioproducts, as well as in the identification of risks and dangers associated with the popular therapeutic use of plants without efficacy and encouraging pharmacovigilance actions in Phytotherapy.

Keywords: ethnopharmacological approach, *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier) A.Berger, herbal medicines, anti-cancer.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	aspartato aminotransferase
ATP	adenosina trifosfato
CABSIN	Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa
CE	concentração efetiva
CI	concentração inibitória
DADS	diallyl disulfide
DAS	diallyl sulfide
DATS	diallyl trisulfide
DNA	deoxyribonucleic acid
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazila
EM/EM	espectro de fragmentação de massa-massa
EMT	transição epitelial-mesenquimal
ERO	espécies reativas de oxigênio
ESI	ionizador de eletropulverização
FDA	Food and Drug Administration
FRC	Frequência Relativa de Citação
GGT	gama glutamil transpeptidase
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
IC	inhibitory concentration
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
IV _s	Valor de Importância
LC-ESI-IT-MS	cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa com ionização por eletrospray
m/z	m/z relação massa/carga
MAR	Herbário de Biologia da Universidade Federal do Maranhão
mgEAG	miligramas de equivalente de ácido gálico
mgEQ	miligramas de equivalente de quercetina
mL	mililitros
mRNA	messenger ribonucleic acid
MS	espectrometria de massa

MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
NCI	National Cancer Institute
NR	3-amino-7-dimethylamino-2-methylphenazine;
OMS	Organização Mundial de Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PI3K	fosfatidilinositol-3-quinase
PM	peso molecular
PMNPC	Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos
PTEN	fosfatase homóloga à tensina
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
SAC	S-allylcysteine
STAT3	activator of transcription 3
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR	tempo de retenção
UCs	Valor de Consenso de Uso
UV	ultravioleta
UV-VIS	ultravioleta visível
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization
µg	microgramas
µL	microlitros
µm	micrometros
µm	micrometros

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

- Figura 1.** Etapas de estudos de validação de espécies vegetais..... 5

Capítulo I

- Table 1.** Plant species of most frequently reported use in ethnopharmacological studies for cancer treatment were published from 2001 to 2020..... 29
- Table 2.** Drug interactions attributed to plant species popularly used in the treatment of cancer, referred to in inventoried ethnopharmacological studies, 2000 to 2020..... 45

Capítulo II

- Tabela 1.** Espécies vegetais empregadas para tratamento de câncer citadas pelos usuários selecionados dos serviços de saúde públicos para tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações..... 73
- Tabela 2.** Relação das espécies vegetais empregadas terapeuticamente pelos usuários selecionados nos serviços de saúde públicos para tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil, distribuídas por nome botânico, parte usada, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs)..... 75

Capítulo III

- Figura 1.** Cromatograma obtido por cromatografia líquida de alta eficiência no comprimento de onda (λ) de 270 nm do extrato hidroetanólico em relação de hidromódulo 1:6 das folhas de *Kalanchoe daigremontiana*..... 105
- Tabela 1.** Compostos identificados no extrato hidroetanólico em relação de hidromódulo 1:6 das folhas de *Kalanchoe daigremontiana*, por LC-ESI-IT-MS..... 105
- Figura 2.** Efeito citotóxico do extrato hidroetanólico em relação de hidromódulo 1:6 das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* em células humanas não tumorais (GM)..... 106
- Figura 3.** Efeito citotóxico do extrato hidroetanólico em relação de hidromódulo 1:6 das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* em células de adenocarcinoma humano (HeLa)..... 107

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
2.1 Estudo de validação de espécies vegetais: do saber popular ao bioproduto.....	4
<i>2.1.1 Contribuições da Etnofarmacologia.....</i>	<i>4</i>
<i>2.1.2 Obtenção do material vegetal, identificação e processamento.....</i>	<i>6</i>
<i>2.1.3 Avaliações químicas.....</i>	<i>8</i>
<i>2.1.5 Avaliações biológicas.....</i>	<i>9</i>
<i>2.1.5 Tecnologia farmacêutica.....</i>	<i>11</i>
2.2 Câncer.....	12
<i>2.2.1 Estratégias terapêuticas.....</i>	<i>14</i>
<i>2.2.1.1 Intervenções não farmacológicas.....</i>	<i>17</i>
<i>2.2.1.1.1 Produtos naturais na terapêutica do câncer.....</i>	<i>20</i>
3 OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivo geral.....	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
4 RESULTADOS	24
4.1 Capítulo 1	24
4.2 Capítulo 2.....	65
4.3 Capítulo 3.....	97
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	112
REFERÊNCIAS.....	114
APÊNDICES.....	156
ANEXOS.....	160

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas e suas preparações derivadas representa, ao longo da história da civilização humana, um dos recursos mais empregados para a prevenção e tratamento de diversas patologias; com sua ascensão na sociedade contemporânea pautada no fato de que a grande maioria das pessoas, culturalmente, acredita que espécies vegetais e suas preparações derivadas, por serem de origem natural, são seguras e livres de efeitos colaterais, além da dificuldade na aquisição de medicamentos sintéticos e de problemas associados ao seu uso (OLIVEIRA et al., 2018; AMARAL et al., 2019a). Essa crença favorece a disponibilização de produtos ditos medicinais de origem vegetal, sem garantia de eficácia na recuperação e/ou preservação da saúde do usuário, bem como facilita sua utilização pela automedicação (NICOLETTI et al., 2015; SIMÕES et al., 2017).

Diante disso, torna-se necessário conscientizar a população sobre condutas essenciais quanto à prescrição e uso seguro, eficaz e qualificado de plantas e suas preparações, tais como: identificação do material vegetal, cultivo, coleta, preparação, indicação terapêutica e conservação; visando correlacionar os saberes populares e científicos, e minimizando os riscos associados ao uso irracional como intoxicação, ineficácia no tratamento e interações medicamentosas (BORGES; OLIVEIRA, 2015; CORREIA et al., 2019).

O caminho para exploração do potencial terapêutico das plantas e suas preparações é multidisciplinar, exigindo a interação dos estudos etnobotânicos, etnofarmacológicos, químicos, biológicos, tecnológicos, farmacológicos, toxicológicos entre outros (ALBUQUERQUE et al., 2014). Nesse contexto, 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 (ALBUQUERQUE et al., 2010).

Essas investigações são reconhecidamente etapas essenciais nos estudos de validação, mas merece destaque que a Etnofarmacologia além de demonstrar ser ferramenta representativa na seleção de espécies com potencial para a Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de recursos terapêuticos, também contribui efetivamente para ações de Farmacovigilância, visto que, o uso indiscriminado de espécies vegetais, potencialmente tóxicas ou passíveis de interações medicamentosas, oferece riscos à saúde da população (LEAL; TELLIS, 2015). Ações essas, que devem ser alicerçada nas diretrizes da Política Nacional de Plantas Medicinais e

Fitoterápicos (BRASIL, 2006a), do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2009) e da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006b).

Desse modo, a utilização da Fitoterapia, que vem representando uma abordagem alternativa e/ou complementar no tratamento de diferentes patologias, principalmente nas de alta prevalência, deve ser sempre alicerçada em estudos de validação (REIS et al., 2017).

Entre essas patologias, o câncer configura um agravo de saúde pública mundial, sendo, nas últimas décadas, a segunda maior causa de mortes em todas as faixas etárias, e desencadeando esforços em todos os campos da área da saúde para seu enfrentamento (WILD et al., 2020; WHO, 2022). A principal característica dessa enfermidade é a perda de controle da proliferação/diferenciação celular e posterior invasão dos órgãos e tecidos, fazendo com que seu tratamento seja complexo e multidisciplinar (OLIVEIRA et al., 2019).

A necessidade de antitumorais mais eficientes e menos onerosos leva à busca constante por novos compostos. Assim, nos últimos anos tem crescido a pesquisa por produtos de origem vegetal que contribuam com o desenvolvimento de terapias mais eficazes para tratamento das neoplasias, quer sejam alternativas ou complementares (NEWMAN; CRAGG, 2020).

Na perspectiva real de contribuir com uso seguro e racional de plantas e suas preparações, o Grupo de Plantas Naturais da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), desenvolve estudos de validação de espécies vegetais, aplicando abordagem etnobotânica e etnofarmacológica como critério para seleção de espécies vegetais para investigação científica. Além disso, o uso popular de plantas e suas preparações para fins terapêuticos, a exemplo dos pacientes com neoplasias, pode estar associado a riscos e perigos, exigindo ações de Farmacovigilância no sentido de minimizar agravos a saúde, constituindo outra linha de pesquisa do Grupo. Linhas de pesquisas essas, que em conjunto, visam contribuir na oferta da Fitoterapia com certificação de qualidade, alicerçada nas evidências.

Assim, esse trabalho visa realizar pesquisa etnofarmacológica para identificação de espécies vegetais empregadas para fins medicinais, com ênfase nas plantas empregadas em neoplasias, investigando o potencial terapêutico e riscos associados a essa prática popular, e, ainda, selecionar espécie vegetal mais frequentemente referida de uso popular para ensaios de toxicidade; visando contribuição efetiva na educação em saúde com base em Fitoterapia e nas ações de Farmacovigilância no Estado.

Os resultados são apresentados em 03 (três) artigos intitulados: a) Capítulo 1: “Plant species used in cancer treatment: a review of Ethnopharmacology as a selection tool”; b) Capítulo 2: “Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais como recurso terapêutico popular no tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil”; c) Capítulo 3: “Caracterização química e avaliação do potencial citotóxico e antioxidante de *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier) A. Berger”.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Estudo de validação de espécies vegetais: do saber popular ao bioproduto

Ao longo do tempo, as espécies vegetais têm sido utilizadas para o tratamento das mais diversas doenças, sendo um dos recursos mais antigos empregados pelo homem; prática, essa, embasada no acúmulo de conhecimentos sobre o efeito das plantas, por diversos grupos étnicos, que são repassados oralmente através das gerações e, representam valiosa importância cultural e exercem grande influência sobre o uso racional da biodiversidade de cada país (OLIVEIRA et al., 2018; AMARAL et al., 2019b).

Entretanto, o uso empírico não é suficiente para validar plantas e seus derivados como medicamentos, é essencial que seja enfatizada a necessidade de certificação científica da segurança e eficácia para uso terapêutico de espécies vegetais e seus derivados. Além da utilização popular, destaca-se que a indústria farmacêutica está sempre com atenções voltadas às plantas medicinais, visto que são reconhecidamente fontes quase infinitas para desenvolvimento de novas drogas (GHANTE; JAMKHANDE, 2019; NEWMAN; CRAGG, 2020).

Nesse sentido, tanto para utilização direta da planta com finalidade terapêutica, como na produção de medicamentos fitoterápicos ou desenvolvimento de protótipos e derivados semissintéticos, é necessário que antes as espécies sejam submetidas a estudos de validação, que investigam cientificamente suas propriedades terapêuticas, buscando garantir a eficácia e segurança para o uso medicinal em seres vivos (SALES et al., 2015; SIMÕES et al., 2017).

Assim, a espécie vegetal alvo de investigação, é submetida a interação multi e interdisciplinar de estudos etnodirigidos, agrônômicos, botânicos, químicos, farmacológicos (pré-clínicos e clínicos) e de tecnologia farmacêutica (produção e controle de qualidade) (Figura 1) (SIMÕES et al., 2017; AMARAL et al. 2021).

2.1.1 Contribuições da Etnofarmacologia

Nesse contexto, os estudos etnodirigidos, que contemplam as abordagens etnofarmacológicas e etnobotânicas, são apontados na literatura como ferramenta científica robusta e eficiente na identificação e seleção de plantas de interesse para estudos de validação (ALBUQUERQUE et al., 2014; SUNTAR, 2020).

A palavra etnofarmacologia foi mencionada pela primeira vez em 1967, durante um evento intitulado “Ethnopharmacological search for new psychoactive drugs” e veio sendo desenvolvida com o passar dos anos até ser definida em 1981 por Bruhn & Holmsted como “exploração científica interdisciplinar de agentes biologicamente ativos, tradicionalmente empregados ou observados pelo homem” (CEE, 2021).

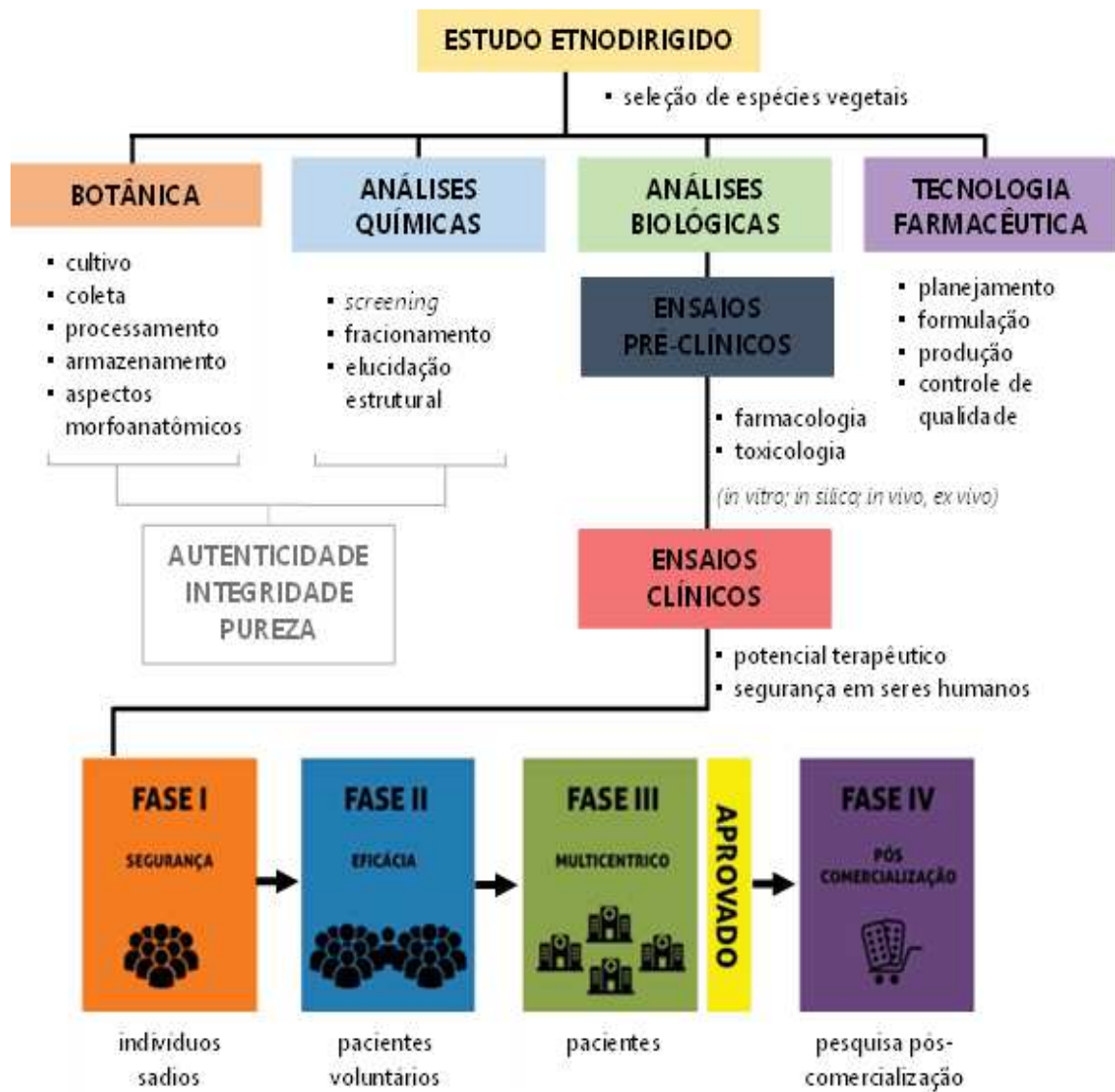


Figura 1. Etapas de estudos de validação de espécies vegetais

Fonte: Amaral et al. (2021)

Pode-se dizer que o estudo etnofarmacológico baseia-se na combinação de informações adquiridas junto à população de comunidades locais e/ou tradicionais sobre os recursos naturais utilizados para fins medicinais com estudos químicos e farmacológicos. Possibilitando assim,

a elaboração de hipóteses quanto às atividades farmacológicas e às substâncias ativas responsáveis pelas ações terapêuticas relatadas, seguida de testes rigorosos de segurança e eficácia, que levem em consideração toda a informação obtida a partir do conhecimento tradicional, incluindo aspectos importantes como modo de preparo e posologia (ELISABETSKY; SOUZA, 2010; ALBUQUERQUE et al., 2014; BRANDÃO, 2017).

A Etnofarmacologia tem, antes de tudo, um caráter multidisciplinar, portanto, só é construída a partir de uma interação entre profissionais de diversas áreas, bem como da execução de etapas subsequentes que, juntas, permitem um estudo sólido e robusto. A partir dela são desenvolvidos métodos padronizados para obter resultados reprodutíveis. Várias disciplinas, como botânica, farmacognosia, tecnologia farmacêutica, química de produtos naturais, fisiologia vegetal, bioquímica, farmacologia, toxicologia, pesquisa clínica e antropologia, contribuem para descoberta de novas drogas usando produtos naturais (SIMÕES et al., 2017).

Os alvos de estudo variam desde plantas inteiras ou partes específicas, preparações derivadas (extratos, frações, óleos essenciais, etc.) ou substâncias isoladas. Essa variação acontece, pois, a atividade biológica está relacionada diretamente aos constituintes químicos presentes nas espécies vegetais, então um determinado efeito farmacológico pode ser causado por apenas uma substância ou por um conjunto de compostos que atuam de forma sinérgica (SUNTAR, 2020).

Desse modo, a busca por novos recursos terapêuticos de origem vegetal, torna-se complexa e além da coleta e análise de dados, um estudo etnofarmacológico completo deve seguir determinadas etapas: identificação dos recursos naturais, sejam eles de origem vegetal, animal ou mineral; pesquisa bibliográfica em bancos de dados; análise química preliminar para detectar as classes de compostos presentes no recurso e/ou na preparação utilizada pela população; estudo farmacológico preliminar em modelos experimentais; fracionamento químico; estudo farmacológico abrangente e toxicológicos das frações de interesse e elucidação estrutural das substâncias ativas isoladas ou obtenção de derivados (ELISABETSKY; SOUZA, 2010; BRANDÃO, 2017; GODINHO, 2017).

2.1.2 Obtenção do material vegetal, identificação e processamento

Após análise dos dados etnofarmacológicos e definição da espécie vegetal, antes de dar continuidade às etapas do estudo de validação, é necessário obter autorizações para coleta de

material botânico pelos órgãos competentes, com submissão na plataforma do Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SisBio), para autorização do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), bem como autorização para coleta concedida pelo SisGen (BRASIL, 2016).

Independente da espécie vegetal selecionada, é indispensável o compromisso de exploração sustentável e utilização de material com garantia de qualidade, avaliado pelos aspectos de autenticidade, integridade e pureza (CARVALHO, 2015).

Segundo Matos (2007) “a melhor forma de se manter a qualidade das plantas medicinais e de suas preparações é assegurar uma correta sequência de operações desde o plantio, colheita, pré-processamento até o produto final que chega ao usuário”.

Para que se certifique a autenticidade do material, prioriza-se a correta identificação botânica, visto que, na maior parte das vezes, em coletas etnodirigidas, as plantas são referenciadas por seus nomes vernaculares, sendo necessário, assim, coleta do exemplar, preparo das exsiccatas e identificação em herbários reconhecidos (VERDAM; SILVA, 2010). Outras ferramentas para garantia de autenticidade do material vegetal são as análises de características morfoanatômicas, macroscópicas e microscópicas, reações histoquímicas e análise do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) como a técnica de DNA *Barcoding* (SUCHER; CARLES, 2008; KUNLE et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2014; SOARES; FARIAS, 2017).

A análise de pureza do material vegetal, que está relacionada à pesquisa de elementos estranhos, orgânicos ou inorgânicos, endógenos ou exógenos, além do teor de umidade, contaminação microbiológica e parasitária, resíduos de pesticidas e metais pesados, entre outros; é uma etapa imprescindível na garantia de qualidade do produto a ser utilizado (BRASIL, 2019).

As avaliações qualitativas e quantitativas dos constituintes químicos, através de ensaios de caracterização e doseamento, principalmente daqueles responsáveis pela atividade biológica são fundamentais para atestar a integridade do material vegetal, visto que as espécies podem apresentar variabilidade em sua composição, a depender de diferentes fatores, intrínsecos e/ou extrínsecos, que influenciam diretamente na concentração dos seus compostos bioativos e por consequência, na ação terapêutica de suas preparações derivadas ou fitoterápicos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; KUNLE et al., 2012; LOPES et al., 2020).

Uma das estratégias que visam garantir essa integridade é a padronização no processamento do material vegetal estudado, possibilitando a otimização na obtenção dos

compostos bioativos e definindo marcadores analíticos e/ou ativos para controle de qualidade da espécie e dos seus produtos derivados (HU et al., 2019; LIMA et al., 2020; LAZZAROTTO-FIGUEIRÓ et al., 2021).

Um estudo de padronização deve priorizar a avaliação dos extrativos vegetais por meio de planejamento fatorial, definindo variáveis que influenciam na extração, etapa que garante a separação de substâncias bioativas de interesse da matriz complexa. A granulometria da droga vegetal, a qualidade e quantidade de solvente, o procedimento extrativo, a temperatura e o tempo de extração são exemplos de variáveis que podem interferir no processo extrativo e na composição do produto final (MIGILATO et al., 2011; PAULUCCI et al., 2012; SIMÕES et al., 2017).

2.1.3 Avaliações químicas

Sabe-se que as espécies vegetais apresentam uma composição química complexa, principalmente devido aos metabólitos secundários, que são compostos orgânicos produzidos pelas células vegetais como derivação do metabolismo primário por meio de rotas biossintéticas. Apesar de não possuírem função vital para a planta, essas substâncias garantem sua sobrevivência, reprodução e dispersão, protegendo contra raios UV, atraindo dispersores de sementes e polinizadores, agindo contra herbívoros, entre outros (LIMA et al., 2020).

Esses metabólitos não são comuns a todas as espécies, possuem distribuição variada e são os principais responsáveis pelos efeitos biológicos que cada planta exerce, fato que os torna os alvos preferidos nos processos de descoberta e desenvolvimento de novos recursos terapêuticos e, que incluem suas diferentes formas de apresentação: planta medicinal, droga vegetal, produto tradicional fitoterápico e medicamento fitoterápico, ou ainda, derivado semissintético, fitofármaco, protótipo ou análogo (SIMÕES et al., 2017).

As análises fitoquímicas preliminares de uma planta visam caracterizar os componentes químicos da sua composição e determinar marcadores químicos de cada espécie, por meio de avaliações qualitativas e quantitativas dos seus constituintes ou metabólitos secundários, seguidas de isolamento e elucidação estrutural, principalmente, das substâncias responsáveis pela ação biológica, ou seja, dos princípios ativos (MATOS, 2009; BESSA et al., 2013; REGINATTO, 2017).

Esses estudos químicos são usualmente realizados, geralmente, com os extratos vegetais e suas frações ou substâncias isoladas e, envolvem várias etapas operacionais que podem

interferir na presença e estabilidade dos constituintes químicos e dificultar a comprovação da atividade biológica investigada. Nesse sentido, é fundamental o desenvolvimento e validação de metodologias que possibilitem a padronização dessas preparações (SIMÕES et al., 2017).

A partir do momento em que se conhece a composição química do material vegetal em estudo, é possível delinear com mais assertividade os melhores métodos de extração e, também, quais bioensaios *in vitro* e *in vivo* deverão ser realizados para avaliar seus efeitos farmacológicos (LIMA et al., 2020). Além disso, a determinação da composição química de uma espécie e seus produtos derivados serve de importante parâmetro para avaliação de integridade, um aspecto indispensável no controle de qualidade, considerando que a variabilidade de concentração dos constituintes químicos interfere diretamente na sua segurança e eficácia (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; KUNLE et al., 2012).

Merece destaque ainda, que é importante identificar a presença de possíveis substâncias tóxicas, reduzindo os perigos a que faz uso de determinadas plantas, visto que podem elas causar efeitos deletérios até mesmo pelo contato na pele, como irritações oculares, dermatites, alergias e queimaduras (CECHINEL-ZANCHETT, 2017).

2.1.4 Avaliações biológicas

No processo de validação, as plantas e seus produtos derivados (extratos, frações ou substâncias isoladas) após serem caracterizados quimicamente, seguem para a etapa de avaliação da atividade farmacológica, através de testes pré-clínicos e clínicos que visam determinar parâmetros de eficácia e segurança (MACIEL et al., 2002; SIMÕES et al., 2017).

A análise do potencial de eficácia terapêutica pode ser conduzida a partir de dois princípios, avaliando a indicação farmacológica referida em investigações etnofarmacológicas ou realizando um *screening* biológico, modelo clássico da Farmacologia dos Produtos Naturais (SIXEL; PECINALLI, 2005; KATZ; BALTZ; 2016).

Os ensaios pré-clínicos, quer para avaliação da eficácia de uma ação terapêutica, quer da sua toxicidade são fundamentados em investigação *in vitro*, *in silico*, *ex vivo* e *in vivo* (uso de animais de laboratório). Diferentes comunidades se manifestam contra o uso de animais nessa fase de ensaios pré-clínicos, propondo o desenvolvimento tecnológico sustentável com a redução do sacrifício e sofrimento animal, o que acarretaria também em redução dos elevados custos dessa etapa de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos (QUEIROZ et al., 2019; AILA, 2021).

Apesar de diversos modelos de testes pré-clínicos alternativos à experimentação animal terem bastante representatividade na comprovação de efeitos terapêuticos, o desenvolvimento dos ensaios *in vivo*, com emprego de animais de laboratório adequados ao objeto da investigação, bem como as fases subsequentes, ainda é indispensável (BEDNARCZUK et al., 2010; AMARAL et al., 2021)

No estudo da atividade biológica de extratos vegetais é importante a seleção de bioensaios para a detecção do efeito específico. Os sistemas de ensaio devem ser simples, sensíveis e reprodutíveis. Os bioensaios podem envolver organismos inferiores, ensaios bioquímicos visando alvos moleculares (enzimas e receptores) e cultura de células animais ou humanas. Contudo, o teste adequado dependerá da doença alvo. Apesar de parecer simples, a literatura destaca as dificuldades dos estudos farmacológicos com espécies vegetais e a importância da elucidação dos componentes ativos e seus mecanismos de ação, tendo como principais desafios: a composição química complexa e os efeitos sinérgicos dos constituintes, a necessidade de comparação dos efeitos do extrato bruto, frações e/ou substâncias isoladas e, ainda, substâncias com propriedades antagônicas entre si que dificultam a interpretação dos resultados (MACIEL et al., 2002; SIXEL; PECINALLI, 2005; GUILHERMINO et al. 2012).

Outro ponto que merece destaque é o fato de que os constituintes químicos presentes nas plantas são, na maioria das vezes, sintetizados com finalidade de defesa vegetal, por isso podem desencadear alterações metabólicas prejudiciais aos outros seres vivos, tais como: distúrbios cardiovasculares, respiratórios, gastrintestinais, neurológicos, alergias ou até mesmo levar a óbito. Esses problemas podem ser resultado da interação de fatores associados ao indivíduo ou à planta e o processo de obtenção do produto consumido. Desse modo, os ensaios biológicos devem investigar a segurança no uso, dados os reconhecidos registros de hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e toxicidade dérmica associados ao uso popular de plantas sem estudos de validação (CAMPOS et al., 2016).

Toxicidade aguda, toxicidade subcrônica, toxicidade crônica, mutagênese, carcinogênese, reprodução e teratogênese, toxicocinética, efeitos locais sobre pele e olhos, ecotoxicidade e efeitos sobre as enzimas que metabolizam medicamentos são os principais fatores a serem considerados nos testes *in vitro* e *in vivo* dos protocolos de avaliação de segurança (COSTA, 2013; GROMEK et al., 2015).

Só após resultados positivos nas avaliações pré-clínicas, é que se segue para a etapa de ensaios clínicos, visando comprovar o potencial terapêutico e segurança em seres humanos.

Esses ensaios compreendem 04 (quatro) fases: fase I, em que o produto é testado em voluntários saudáveis, sem objetivos terapêuticos, visando avaliar a segurança e tolerabilidade do fármaco, através de dados de farmacodinâmica, farmacocinética e biodisponibilidade; fase II, realizada com um número reduzido de pacientes voluntários que possuem a patologia para qual a droga é investigada, buscando avaliar a eficácia terapêutica, determinar da dose e regime terapêutico, verificar a relação dose/resposta e estabelecer um perfil de segurança a curto prazo; fase III, que é realizada com um número maior de pacientes, com o objetivo de comprovar a segurança e efetividade do tratamento com a nova droga, através de ensaios comparativos a placebo e ao fármaco de referência e, assim, obter a autorização de introdução no mercado; e, por último, a fase IV, conhecida como Farmacovigilância ou Pesquisa Pós-Comercialização, na intenção de otimizar o uso do medicamento, avaliando possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos adicionais (farmacovigilância), descrevendo padrões de uso dando suporte ao *Marketing* (MACÊDO; OLIVEIRA, 2006; SANTOS, 2007; BRAGA et al., 2017; SUNTAR, 2020).

Todas essas as avaliações, químicas e biológicas, utilizando o maior número de modelos e métodos de investigação são imprescindíveis o fechamento do ciclo multidisciplinar no estudo com plantas medicinais e garantia de uso seguro e eficaz (AMARAL et al., 2021).

2.1.5 Tecnologia farmacêutica

Produtos ou medicamentos derivados de espécies vegetais, necessitam, assim como qualquer outro recurso terapêutico validado, terem comprovados sua eficácia e segurança para utilização, devendo passar por procedimentos de controle de qualidade em toda sua cadeia produtiva, que vai desde o plantio até o produto final a ser dispensado (SOUZA- MOREIRA et al., 2010).

Os agentes terapêuticos a serem administrados precisam estar incorporados em uma forma farmacêutica, constituída por componentes farmacologicamente ativos e adjuvantes. Assim como outros medicamentos, a forma farmacêutica mais apropriada para um produto fitoterápico deve priorizar a eficácia e a segurança do componente bioativo, assegurar sua qualidade e facilitar a utilização pela via de administração mais apropriada. Deve ainda, garantir a administração de uma dose efetiva do componente ativo, com precisão adequada ao seu uso de forma segura (TOLEDO et al., 2003).

Nesse sentido, a etapa de tecnologia farmacêutica representa os estudos de formulação, produção e controle de qualidade, que envolve diversas e complexas fases a fim de garantir a uniformidade e constância da atividade terapêutica do produto final, por meio de etapas que envolvem: o planejamento da produção, o desenvolvimento farmacotécnico (análises físicas, físico-químicas, químicas e biológicas), desenvolvimento e validação das metodologias analíticas, até o monitoramento do produto em comercialização em diferentes localidades (MACÊDO; OLIVEIRA, 2006; BASSANI; PETROVICK, 2017).

As etapas tecnológicas envolvidas na cadeia produtiva de fitoterápicos devem, portanto, assegurar a integridade química e atividade biológica de interesse, principalmente através da avaliação do teor e do perfil qualitativo dos constituintes químicos ativos, desde a matéria-prima vegetal, passando pelos produtos intermediários, até o produto final. Essas análises devem ser realizadas por meio de métodos cromatográficos, espectrofotométricos, físicos, físico-químicos ou químicos, além de estudos de estabilidade, que permitam a detecção de substâncias oriundas de degradação de substâncias ativas ou de marcadores químicos (TOLEDO et al., 2003).

Desse modo, a obtenção de produtos fitoterápicos exige um planejamento tecnológico adequado, obedecendo as determinações normativas vigentes, adotando Procedimentos Operacionais Padronizados em todas as etapas e que as mesmas sejam executadas por profissionais capacitados e habilitados (BRASIL, 2014; 2019).

É importante ressaltar ainda, que a prescrição desses produtos também precisa ser alicerçada no conhecimento e obediência às determinações normativas, devendo ser realizada obrigatoriamente por profissional capacitado, com certeza do diagnóstico e indicação correta da planta ou suas preparações derivadas, indicação essa, definida por evidências científicas de eficácia, segurança, reprodutibilidade e qualidade (COUTINHO et al., 2020).

2.2 Câncer

O câncer, atualmente, é apontado como o principal problema de saúde pública no mundo, colocando-se entre as quatro maiores causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países e representando a segunda maior causa de mortes em todas as faixas etárias (INCA, 2019; WILD et al., 2020).

Estimativa recente aponta que em 2020 ocorreram no mundo cerca de 18 milhões de novos casos de câncer e aproximadamente 10 milhões de óbitos, com destaque para os cânceres

de pulmão (2,26 milhões) e mama (2,21 milhões), seguidos do de cólon e reto (1,93 milhão) e próstata (1,41 milhão) (FERLAY et al., 2021). Outro dado aponta que a incidência em homens representa 53% dos novos casos novos (9,5 milhões), um pouco maior do que em mulheres, com 47% de novos casos (8,6 milhões) (BRAY et al., 2018).

Como definição, pode se dizer que câncer é um termo genérico para um grupo de mais de 100 tipos de doenças que podem afetar diferentes partes do corpo. Também chamada de neoplasia ou tumor maligno, essa patologia se caracteriza pelo crescimento acelerado e desordenado de células anormais, que têm a capacidade de invadir tecidos adjacentes, espalhando-se para outros órgãos do corpo. Esse último processo é referido como metástase e sua ocorrência de forma generalizada representa a principal causa de morte por câncer (WHO, 2022).

A transformação de células normais em células tumorais ocorre após vários estágios, progredindo geralmente de uma lesão pré-cancerosa para um tumor maligno através do processo denominado de carcinogênese, que envolve alterações no ciclo celular e se desenvolve em três fases principais: iniciação, promoção e progressão (INCA, 2020; REID et al., 2020).

Durante o processo do ciclo celular, a célula duplica seu material genético, cresce e se divide, dando origem a duas células-filhas geneticamente idênticas, através de uma sequência de eventos complexos essencial para a vida humana. Ele é regulado por proteínas chamadas ciclinas e quinases dependentes de ciclina (CDKs), oncogenes e genes supressores de tumores. Mutações e desregulação ao longo do ciclo celular promovem a carcinogênese (WENZEL; SINGH, 2018).

Na fase de iniciação, os genes sofrem ação de agentes carcinogênicos que provocam alterações no seu DNA e as células alteradas, então, apresentam-se predispostas e susceptíveis aos agentes que atuam no estágio seguinte. Na fase de promoção do tumor, a célula afetada é gradualmente transformada em célula maligna, pela ação continuada dos fatores promotores por longos períodos (semanas a anos). Os efeitos sofridos nesse estágio ainda são reversíveis, já que é possível a regressão do tumor e desaparecimento do tumor, principalmente através dos mecanismos de apoptose. Quando alcançam a fase de progressão, as células tumorais são transformadas em células invasoras que proliferam-se descontroladamente, sem a necessidade de presença dos estímulos carcinogênicos. Ocorre então, alterações no metabolismo e morfologia das células afetadas, instabilidade genética, produção de fatores de crescimento, invasão e surgimento de metástases. Esse estágio é caracterizado pela irreversibilidade e o

câncer instalado, evolui e provoca as primeiras manifestações clínicas (PAN et al., 2011; TANAKA et al., 2013; INCA, 2019).

São necessárias várias alterações no DNA das células normais para que haja o início do processo de carcinogênese, desencadeadas principalmente quando essas mutações genéticas ocorrem em genes especiais, os proto-oncogenes, que a priori são inativos, mas que se ativados, tornam-se oncogenes, e então promovem a diferenciação de células normais em células cancerosas (LI et al., 2020).

O mecanismo de alteração no DNA da célula está relacionado a interação entre os fatores genéticos de uma pessoa e três categorias de agentes carcinógenos externos: os físicos, como por exemplo a radiação ultravioleta; os químicos, como álcool e tabaco; e os biológicos, como infecções virais ou bacterianas (WHO, 2022).

Mortalidade e incidência de câncer aumentam significativamente com a idade, devido principalmente à combinação de dois fatores: o acúmulo de exposição aos agentes carcinógenos e a tendência de redução na eficácia dos mecanismos de reparo celular à medida que a pessoa envelhece (PATIERNO, 2020).

As mais de 100 variedades de câncer estão relacionadas aos diferentes tipos de células do corpo que ele atinge. Os carcinomas, que representam cerca de 90% dos cânceres humanos, são assim denominados quando localizados inicialmente em tecidos epiteliais, como mucosas ou pele. Quando partem de tecidos conjuntivos, como cartilagens, ossos ou músculos, são chamados de sarcomas. Há também os que não correspondem a nenhuma dessas duas grandes categorias, são aqueles derivados de células do sistema nervoso e os linfomas e leucemias, que são derivados de células do sistema hematopoiético (INCA, 2021).

O Instituto Nacional de Câncer estima para o triênio 2020-2022, a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer no Brasil, sendo mais incidentes em homens os cânceres de próstata, cólon e reto, pulmão, estômago, cavidade oral e esôfago, e em mulheres os de mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão e glândula tireoide (INCA, 2019).

2.2.1 Estratégias terapêuticas

Atualmente, há um grande arsenal de recursos terapêuticos no combate ao câncer, entretanto, o diagnóstico precoce e correto dessa patologia é primordial para um tratamento adequado e eficaz, pois cada tipo de câncer necessita de um esquema terapêutico específico (WHO, 2022). Assim, o tratamento do câncer torna-se complexo, multidisciplinar e dependente

primordialmente das características patológicas do tumor, do seu estadiamento clínico e prognósticos (OLIVEIRA et al., 2019).

Os recursos terapêuticos disponíveis atualmente podem ser divididos em dois princípios: o tratamento local, que inclui a radioterapia e as cirurgias, e a terapia sistêmica, que envolve o uso de quimioterápicos, tratamentos hormonais, imunoterapia e terapias biológicas direcionadas. É comum ainda a terapia combinada, em que há a associação entre mais de um tipo de tratamento (GE et al., 2017; BAYER et al., 2017; WHO, 2022).

O tratamento por radioterapia é geralmente utilizado em conjunto com a cirurgia e consiste na aplicação de radiações ionizantes que provoquem a morte das células neoplásicas ou impeçam sua proliferação. Pode ser externa (teleterapia), quando é realizada fora do corpo, com a radiação sendo enviada por uma máquina em que uma máquina que envia radiação para o tumor, ou interna (braquiterapia) utilizando substâncias radioativas, emitidas de um aparelho para os aplicadores, que são colocados diretamente no tumor ou próximo a ele (WILEY et al., 2017). As cirurgias oncológicas são úteis tanto no diagnóstico, como no estadiamento e tratamento do câncer e, podem ser realizadas por diferentes técnicas dependendo da localização, do tamanho e das características de crescimento de cada tumor. Normalmente, quando não há metástase, permitem a remoção eficaz dos tumores e determinam bom prognóstico para o paciente (MITRA et al., 2015).

A imunoterapia consiste na modulação da resposta imune no microambiente tumoral, com destaque para a utilização de anticorpos monoclonais (SANMAMED; CHEN, 2018). Esses anticorpos têm como principais alvos o antígeno-4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4), que regula negativamente a ativação de células do sistema imunológico e a proteína-1 de morte celular programada (PD-1), que bloqueia a ativação de linfócitos T, ambos já relacionados ao crescimento de diferentes tumores (LEACH et al., 1996; IWAI et al., 2002). Assim, a terapia baseada na inibição do CTLA-4, PD-1 e de ligantes da molécula PD-1, apresenta resultados eficazes, apesar de ainda levar ao risco de respostas direcionadas a tecidos saudáveis que se manifestam como eventos adversos e ainda não ser mostrada efetiva contra alguns tipos de câncer (TEIXEIRA et al., 2019).

A hormonioterapia é utilizada no tratamento de cânceres em órgãos cujo crescimento das células está diretamente relacionado aos hormônios sexuais. Essa terapia tem como objetivo inibir o desenvolvimento do câncer utilizando antagonistas hormonais, que podem ser supressores desses hormônios ou semelhantes a eles, evitando assim, que os mesmos se liguem

a seus respectivos receptores. Esse mecanismo impede a ação dos hormônios naturais como fator de crescimento tumoral (BRITO et al. 2014).

Entre os tratamentos sistêmicos, o uso de quimioterápicos antineoplásicos, apresenta-se como a modalidade terapêutica mais frequentemente recomendada e pode atuar com diferentes objetivos, sendo indicada na tentativa de redução parcial do tumor, como complemento às cirurgias curativas e também, com finalidade curativa, buscando controlar completamente o tumor e, ainda, paliativa, na tentativa de minimizar sintomas decorrentes da proliferação tumoral e aumentar a sobrevida do paciente (OLIVEIRA et al., 2019).

A principal forma de atuação dos fármacos antineoplásicos é a interferência no processo de divisão das células, provocando a morte das mesmas durante o processo do ciclo celular (MALUMBRES, 2020). Os mecanismos de ação variam de acordo com a categoria dos agentes, que podem ser alquilantes (alquilsulfonados, triazenos) e impede a replicação do DNA após formar ligações covalentes; antimitóticos (alcaloides da *Vinca*, camptotecina e taxanos) que interferem no fuso mitótico ao afetarem a função dos microtúbulos; antimetabólitos (análogos das pirimidinas, purinas e do ácido fólico), que bloqueiam vias metabólicas da síntese de DNA; antibióticos citotóxicos de origem microbiana (antraciclinas, bleomicina, dactinomicina e mitoxantrona), que atuam impedindo a divisão celular e outros agentes como dacarbazina, cisplatina, L-asparaginase e imatinibe, que exercem seus efeitos por mecanismo diferentes (BRANDÃO et al., 2010; SCHIRRMACHER, 2019).

Apesar de ter como alvo as células neoplásicas, os medicamentos quimioterápicos não são completamente seletivos e apresentam falta de especificidade, causando lesões, também, em células normais. Sabe-se que, as células não tumorais mais susceptíveis a esses agentes são àquelas de tecidos que apresentam constante divisão celular, como as do sistema imunológico, as gastrointestinais e as capilares, explicando assim o fato de que os efeitos colaterais mais frequentes da quimioterapia sejam as náuseas e vômitos, a alopecia e a maior susceptibilidade às infecções (SAEED et al., 2015; AMARAL et al., 2019a; SCHIRRMACHER, 2019).

A avaliação da toxicidade hematológica é de extrema importância, visto que é comum em pacientes em tratamento por quimioterapia, a presença de quadros de: leucopenia, com supressão da imunidade celular e humoral, elevando a incidência de processos infecciosos graves; plaquetopenia, aumento o risco de hemorragias que podem ter consequências graves, com as cerebrais, gastrintestinais e ou do trato respiratório; e anemia, que de forma intensa,

pode levar a déficits funcionais importantes e intensificar outros efeitos colaterais já existentes (taquicardia, cefaleia) (BONASSA; GATO, 2012).

Outra toxicidade de grande relevância e incidência é a que ocorre devido a destruição de células epiteliais do trato gastrointestinal, ocasionada pela maioria dos agentes antineoplásicos, resultando em má digestão e baixa absorção de nutrientes, e provocando náuseas, vômitos e diarreia (JERMINI et al., 2019; TAVARES et al., 2020).

Além da ação não-seletiva, que provoca diferentes reações adversas aos pacientes em tratamento oncológico, outro problema que envolve os quimioterápicos é a resistência tumoral, que pode ser intrínseca ou adquirida. Segundo os autores, tanto há a possibilidade de fatores que induzem resistência já estarem presentes nas células tumorais, como de que, durante o tratamento, células neoplásicas inicialmente sensíveis a uma determinada droga, sofram mutações, ativando vias compensatórias de proliferação e tornem-se não responsivas ao tratamento (HOLOHAN et al., 2013).

Vale ressaltar ainda, que há significativa diferença na disponibilidade de tratamento entre os países de acordo com seus níveis de renda, com abrangente arsenal terapêutico disponível em mais de 90% dos países de alta renda, enquanto que em países de baixa renda essa disponibilidade atinge apenas 15% (WHO, 2022).

No intuito de desenvolver novos fármacos antineoplásicos, mais acessíveis, com atividade seletiva e que proporcionem menos riscos de toxicidade às células normais, os estudos demonstram que os produtos naturais podem ser uma fonte potencial de novas moléculas com efeitos terapêuticos para os mais diversos tipos de câncer (AMARAL et al., 2019b; NEWMAN; CRAGG, 2020).

2.2.1.1 Intervenções não farmacológicas

Dada a complexidade e cronicidade da doença, bem como a diversidade de condutas empregadas no tratamento do câncer, especialmente a variedade dos quimioterápicos atuando por diversos mecanismos, vários são os sinais e sintomas referidos dos pacientes oncológicos, quer pela evolução do curso da doença, quer pelos eventos adversos da terapêutica, a exemplo da dor, anemia, fadiga, distúrbios do sono, perda de apetite, ansiedade, estresse, depressão, alterações dermatológicas, náuseas, vômitos, diarreia; ocasionando limitações físicas e psicológicas afetando drasticamente a qualidade de vida (XAVIER et al., 2020; CASTRO E SILVA; LANCELOTTI, 2021).

Nesse contexto, sob orientação de profissionais de saúde e/ou por iniciativa própria, estratégias não farmacológicas, definidas como “um conjunto variado de sistemas, práticas e produtos médicos e de saúde que não são considerados parte integrante da medicina convencional”, têm sido empregadas na perspectiva de melhorar a qualidade de vida (XAVIER et al., 2020). Com ênfase, ainda, ao crescente emprego dessas estratégias nos cuidados paliativos em pacientes oncológicos, na perspectiva de conforto nas dimensões física, psicoespiritual, ambiental ou social (SOUZA et al., 2021a); com atuação multiprofissional direcionada não mais para a cura do paciente, mas sim voltado ao seu bem-estar; na perspectiva de melhorar a qualidade de vida, propiciando alívio do sofrimento, de pacientes e familiares em processo de doenças sem perspectiva de cura (PORTO et al., 2021).

Iniciado em 2019, o projeto Mapa de Evidências Clínicas em MTCI (Medicinas Tradicionais, Complementares e Integrativas), através da parceria entre o Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSIN) e o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde da Organização Pan-Americana da Saúde (Bireme/OPAS/OMS), com apoio da Coordenação Nacional das Práticas Integrativas e Complementares de Saúde do Ministério da Saúde brasileiro, contempla estudos científicos sobre a aplicação clínica das Práticas Integrativas e Complementares (PIC's), no tratamento de problemas prioritários de saúde, como por exemplo: doenças crônicas e metabólicas, transtornos mentais e na melhoria do bem-estar e da qualidade de vida (MACHADO, 2020).

Algumas das Práticas Integrativas e Complementares (PIC's), institucionalizadas no Brasil pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006b; 2017; 2018), são empregadas como estratégias não farmacológicas em pacientes oncológicos.

Breve revisão da literatura permite constatar diversos estudos mais recentes sobre estratégias não farmacológicas empregadas em pacientes oncológicos, a exemplo:

a) acupuntura (COSTA et al., 2021; DALMEDICO et al., 2021; SILVA; MARTINS, 2021; SOARES et al. 2021; SOUZA et al., 2021b; BENEDITO et al., 2022; OLIVEIRA et al., 2022; VAREJÃO et al., 2022);

b) apiterapia (BORGES et al., 2021; ŞENGÜL; VATANSEV, 2021; IPEK et al., 2022);

c) aromaterapia (COSTA et al., 2021; FERREIRA et al., 2021; SILVA; PAGANINI, 2021);

- d) arteterapia (COSTA et al., 2021; MORAIS et al., 2021);
- e) auriculoterapia (PAIVA et al., 2021; LIMA et al., 2022);
- f) espiritualidade e religiosidade (COSTA et al., 2021; DAMEN et al., 2021; GAYATRI et al., 2021; MINUTO et al., 2021; PORTO et al., 2021; ROSSATO et al., 2021; SOUZA et al., 2021; BATISTA et al., 2022; FITRI et al., 2022; HINDMARCH et al., 2022; KELLY et al., 2022; PLAUTO et al., 2022; PURWANINGSIH et al., 2022);
- g) fitoterapia (BONOW et al., 2021; COSTA et al., 2021; FERREIRA et al., 2021; MARQUES et al., 2021; MINUTO et al., 2021; MORAIS et al., 2021; PINTO et al., 2021; SANTOS et al., 2021; SILVA et al., 2021; SOARES et al., 2021; SOUZA et al., 2021b);
- h) hipnose terapia (FERREIRA et al., 2021; FRANCO et al., 2021; SOUZA et al., 2021b; BENEDITO et al., 2022);
- i) homeopatia (COSTA et al., 2021; BOTELHO et al., 2021; SOARES et al., 2021);
- j) massoterapia (COSTA et al., 2021; FERREIRA et al., 2021; SOARES et al., 2021; BENEDITO et al., 2022; GUERINI et al., 2022);
- k) meditação (FERREIRA et al., 2021; FRANCO et al., 2021; SOARES et al., 2021);
- l) musicoterapia (COSTA et al., 2021; FERREIRA et al., 2021; FRANCO et al., 2021; MIRANDA et al., 2021; SOARES et al., 2021; SOUZA et al., 2021a; 2021b; BENEDITO et al., 2022; GUERINI et al., 2022);
- m) reflexologia (FERREIRA et al., 2021; SOUZA et al., 2021b);
- n) reike (FEITOSA et al., 2021; FERREIRA et al., 2021; MORAIS et al., 2021; BENEDITO et al., 2022);
- o) relaxamento (FERREIRA et al., 2021; COSTA et al., 2021);
- p) yoga (COSTA et al., 2021; SOARES et al., 2021; BENEDITO et al., 2022).

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS (BRASIL, 2006b; 2017; 2018) inclui a apiterapia, definida como terapia que usa produtos feitos pelas abelhas, como mel, própolis, geleia real e até o veneno desses insetos, para o tratamento de diversos males; predominado para uso terapêutico os produtos das abelhas do gênero *Apis* (família Apidae), com destaque para *Apis mellifera*. Mas vale destacar os produtos de abelhas da tribo *Meliponini*, gênero *Melipona*, com destaque para *Melipona fasciculata*, conhecida como abelhas sem ferrão e/ou abelhas indígenas, com estudos indicando o amplo uso como

estratégias não farmacológicas em pacientes oncológicos (CAMPOS et al., 2021; PEREIRA et al., 2021; SUJANTO et al., 2021).

Embora com diversos estudos referindo o emprego das estratégias não farmacológicas em pacientes oncológicos, deve ser enfatizado que o uso merece cautela pelas constatações das fragilidades metodológicas, a exemplo: alto risco de viés no delineamento do estudo, falhas no relato, problemas amostrais, falta de critérios de avaliação do efeito da intervenção; além do risco de eventos adversos como toxicidade e interações medicamentosas (ABREU MOURA; GONÇALVES, 2020; BATISTA et al., 2020; DALMEDICO et al., 2021; FERREIRA et al., 2021; MENDES et al., 2022; PLAUTO et al., 2022; VAREJÃO et al., 2022).

Vale, ainda, destacar os riscos do uso das estratégias não farmacológicas dada constatação que a maioria dessas práticas ocorre por iniciativa do paciente, caracterizando autoatenção, com desconhecimento de tal prática pelos profissionais de saúde que assistem tais pacientes (COSTA et al., 2020; MENIN; ORSO, 2020; BONOW et al., 2021).

Dentre as estratégias não farmacológicas merece destaque o uso de produtos naturais, especialmente de origem vegetal; as quais representam recurso alternativo e/ou complementar em várias manifestações patológicas já amplamente empregadas na humanidade.

2.2.1.1.1 Produtos naturais na terapêutica do câncer

Reconhecidamente, os produtos naturais e seus compostos bioativos representam uma das fontes mais bem-sucedidas na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Com finalidade de proteção e resistência a insetos, bactérias, fungos e diferentes condições climáticas, as espécies vegetais foram se adaptando, principalmente com a produção de diversas classes de metabólitos secundários. Esses metabólitos têm sido explorados etnofarmacologicamente ao longo do tempo e utilizados como uma importante fonte na descoberta de novas drogas (SIMÕES et al., 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial ainda fazem utilização de plantas como recurso medicinal primário nos cuidados à saúde e a exploração desse conhecimento tradicional, não só impulsionou os estudos de investigação terapêutica com espécies vegetais utilizadas popularmente, como permitiu o isolamento de diversas substâncias fitoquímicas que se transformaram em produtos farmacêuticos bem conhecidos. Aproximadamente 80% de 122 drogas derivadas de espécies vegetais possuem atividade farmacológica relacionada à sua finalidade de uso etnofarmacológico referida (DIAS et al., 2012; AMARAL et al., 2019b).

Dados revelam que mais de 60% das drogas sintéticas existentes são derivadas de fontes naturais e entre as drogas anticancerígenas, 75% têm como composto ativo, uma substância de origem natural, obtidas principalmente de espécies vegetais (NEWMAN; CRAGG, 2016; 2020).

O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) reconhece desde a década de 1950, o potencial de utilização de substâncias naturais como agentes anticancerígenos e vários estudos vêm contribuindo significativamente para a descoberta de novas drogas antineoplásicas. A partir de então, diversos medicamentos para tratamento do câncer são originados de compostos naturais ou utilizam esses compostos de modelo, na formulação de substâncias análogas ou pró-drogas (FERREIRA et al., 2011; SHARIFI-RAD et al., 2019).

Entre os anos de 1981 e 2014, foram aprovados para comercialização 174 novos compostos indicados para tratamento do câncer e, destes, 93 (53%) eram produtos naturais não modificados. derivados direto ou análogos inspirados em suas estruturas químicas (NEWMAN; CRAGG, 2016).

As propriedades terapêuticas anticâncer dos produtos naturais são comprovadas por seus efeitos antioxidantes, citotóxicos, antiproliferativos e pró-apoptóticos em estudos com diversas linhagens de células tumorais como: próstata, mama, colorretal, pâncreas, leucemia e melanoma, reforçando-os como fortes candidatos no desenvolvimento de novas drogas antineoplásicas com melhores aspectos de segurança e eficácia (TRENDOWSK, 2015; DUONG et al., 2020).

Entre as principais classes de metabólitos secundários apontadas como responsáveis pelo potencial anticancerígeno dos produtos naturais estão os flavonoides, alcaloides, esteroides, terpenos, glicosídeos, lignanas, saponinas, que possuem ação biológica sugerida por diferentes mecanismos, como indução de apoptose, inibição da polimerase, alteração nas transduções de sinal, atividade antiproliferativa, entre outros. Uma variedade que intensifica o interesse da indústria farmacêutica (EID et al., 2015; AVTANSKI; PORETSKY, 2018; GHANTE; JAMKHANDE, 2019).

Como resultado desse constante interesse, podem ser citados vários exemplos de drogas antitumorais derivadas diretamente de compostos vegetais ou análogos sintéticos com validação científica e que são usadas clinicamente: paclitaxel (Taxol®) e os análogos docetaxel (Taxotere®) e cabazitaxel (Jevtana®); vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®) e seus análogos vindesina (Eldisine®) e vinorelbina (Navelbine®); camptotecina e os análogos

belotecano (Camptobell®), topotecano (Hycamtin®) e irinotecano (Camptosar®); e podofilotoxina e os análogos etoposídeo (Etopophos®) e teniposídeo (Vumon®) (SHARIF-RAD et al., 2019).

Entre os mecanismos de ação dessas drogas, pode ser destacada a inibição do fuso mitótico, por ligação às proteínas tubulares e consequente interrupção da divisão celular na metáfase pelos alcaloides vimblastina e vincristina, isolados de *Catharanthus roseus* (*Vinca roseus*) e interferência na estrutura e função dos microtúbulos, com ação em vias apoptóticas através da expressão de proteínas da família BCL-2 pelo diterpeno taxano paclitaxel isolado do teixo ocidental (*Taxus brevifolia* Nutt) e do teixo europeu (*Taxus baccata* L.) e seus análogos (TRENDOWSK, 2015, PAIER et al., 2018).

As configurações estruturais compactas e variadas dos compostos naturais são essenciais para sua ação seletiva, determinando ligação a alvos específicos e interações moleculares cruciais no processo do ciclo celular (CARLSON, 2010; LA CLAIR, 2010).

Em contrapartida, apesar da busca por seletividade, através inclusive da identificação de genes, proteínas e mecanismos moleculares envolvidos no processo da carcinogênese, torna-se difícil superar a resistência tumoral quando a terapia é direcionada a um único alvo. Nesse sentido, os produtos naturais, têm sua atividade original primordial baseada na ação conjunta dos seus metabólitos, ou seja, dos fitocomplexos, que poder atingir múltiplos alvos. Dessa maneira, podem ser utilizados tanto na tentativa de aumentar as concentrações intracelulares das drogas quimioterápicas e/ou induzindo processos alternativos a morte celular por apoptose (YUAN et al., 2017).

Apesar de todo o potencial de uso de recursos naturais, principalmente os de origem vegetal, na busca por novas opções terapêuticas para o câncer, é preciso enfatizar que o uso popular medicinal de plantas e seus derivados, não possuem, necessariamente, garantia de segurança e eficácia, mas serve como critério na seleção de espécies vegetais a serem objeto de estudos de validação, que contemplam ensaios químicos, farmacológicos e de toxicidade, visando garantir eficácia e segurança no uso das espécies vegetais; e, também, direcionam futuras pesquisas na Pesquisa & Desenvolvimento de novos fármacos (FÉLIX-SILVA et al., 2017; FREITAS JÚNIOR; ALMEIDA JÚNIOR, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver estudo de validação de espécies da flora maranhense com potencial antineoplásico com ênfase nos estudos etnofarmacológicos, químicos e farmacológicos, visando contribuir em novos bioprodutos como alternativa e/ou complemento terapêutico no tratamento do câncer.

3.2 Objetivos específicos

- a) Realizar revisão dos estudos etnofarmacológicos de espécies vegetais utilizadas no tratamento do câncer;
- b) Desenvolver estudo etnofarmacológico para caracterização do uso popular de espécies vegetais em São Luís, Maranhão, na terapêutica anticancerígena;
- c) Realizar bioprospecção, com ênfase a investigação dos constituintes químicos, avaliação da atividade antioxidante, antitumoral e citotoxicidade *in vitro* de espécie da flora maranhense selecionada pelo amplo uso popular e grande ocorrência local;
- d) Contribuir na pesquisa e desenvolvimento de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos anticancerígenos;
- e) Estimular a Farmacovigilância em Fitoterapia, na perspectiva real de minimizar riscos e perigos associados ao uso irracional de plantas para tratamento do câncer.

4 RESULTADOS

4.1 Capítulo 1

Plant species used in cancer treatment: a review of Ethnopharmacology as a selection tool

Artigo submetido ao **Journal of Ethnopharmacology**

(ISSN: 0378-8741)

Qualis Medicina I: A2

Fator de impacto: 5,195

Plant species used in cancer treatment: a review of Ethnopharmacology as a selection tool

Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho¹, Roberta Sabrine Duarte Gondim¹, Crisálida Machado Vilanova², Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos³, Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹ Laboratory of Phytotherapy and Biotechnology in Health, Federal University of Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brazil.

² Department of Pharmacy, Federal University of Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brazil.

³ Laboratory of Immunology Applied to Cancer, Federal University of Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brazil.

*Corresponding author: Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís, 65085-580, Maranhão, Brazil.
e-mail address: jessycawanlume@hotmail.com

Abstract

Ethnopharmacological relevance: Cancer is the second leading cause of death worldwide and can be defined as the abnormal growth of cells in a multistage process that usually progresses from a precancerous lesion to a malignant tumor. Adherence to cancer treatment is hampered by the high cost and adverse effects of drugs available on the market. Therefore, Ethnopharmacology presents itself as an important tool for the selection of plant species subject to validation studies in the search for new anticancer agents. **Aim of review:** Thus, the present article aims to select plant species with anticancer potential through a literature review of ethnopharmacological studies. **Materials and Methods:** A survey of ethnopharmacological studies published from 2001 to 2020 in the PubMed, Scielo, and VHL databases was carried out using as descriptors: "Ethnopharmacological Survey", "Herbal Medicine", "Medicinal Plants", "Cancer", "Neoplasm", and "Tumor". The documents found were analyzed according to pre-established inclusion and exclusion criteria for the selection of the plant species most often cited as anticancer. Subsequently, bibliographic evidence of their antitumor potential validated the selected plant species. **Results:** Ethnopharmacological studies found the frequent popular use of *Zingiber officinale* Roscoe, *Allium sativum* L., *Allium cepa* L., and *Aloe vera* (L.) Burm. f. and *Annona muricata* L. in the treatment of cancer. The bibliographic evidence showed that the mentioned species are targets of several evaluation studies that prove their antitumor activity, however, there is still no guarantee of safety, given the scarcity of clinical studies. **Conclusion:** Ethnopharmacology has proven to be an effective tool in the selection of potential species with anticancer activities because it presents a high percentage of positivity in tests investigating the efficacy of the plants most often mentioned by the population. Despite this data, it was found that there is a lack of continuity in the studies regarding the clinical phases, which hinders the development of new anti-cancer agents that can be safely used by patients undergoing cancer treatment.

Keywords: ethnopharmacological approach, popular use, anticancer activity, pharmacovigilance, medicinal plants.

Abbreviations

ATP, adenosine triphosphate; BVS, Virtual Health Library; DADS, diallyl disulfide; DAS, diallyl sulfide; DATS, diallyl trisulfide; DNA, deoxyribonucleic acid; IC, inhibitory

concentration; INCA, National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva; mRNA, messenger riboxyribonucleic acid; MTT, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide); NCI, National Cancer Institute; NR, 3-amino-7-dimethylamino-2-methylphenazine; PubMed, National Library of Medicine and National Institute of Health; SAC, S-allylcysteine; SciELO, Scientific Electronic Library Online; STAT3, activator of transcription 3; VEGF, vascular endothelial growth factor; WHO, World Health Organization.

1. Introduction

Cancer can be defined as the abnormal growth of cells, which can invade adjacent parts of the body and spread to other organs, in a multi-stage process that usually progresses from a precancerous lesion to a malignant tumor (INCA, 2020; WHO, 2022).

According to the World Health Organization (WHO), cancer is the second leading cause of death worldwide, causing approximately 10 million deaths in 2020, and currently presenting 43.8 million people diagnosed with the disease (Wild et al., 2020; Ferlay et al., 2021).

Cancer treatment is considered one of the most difficult issues in medicine since it can vary according to its type, extent, and/or location, leading to the choice of a specific treatment or a combination of treatments, mainly surgery, radio, and chemotherapy (Bayer et al., 2017; Oliveira et al., 2019).

This situation is reflected in a significant and growing economic impact. Annually, the total cost of cancer is estimated at approximately \$1.16 trillion (Wild et al., 2020).

In addition to the expense, the decision to treat the disease is made more difficult, for reasons that range from numerous aggressive adverse effects to the uncomfortable situation of changing daily habits, both for patients and their families, since it requires frequent visits to the hospital since it cannot be self-performed (Rodrigues and Polidori, 2012; WHO, 2022).

Given this, the need to search for new antitumor and/or anti-invasive compounds that are more efficient and economically accessible and also that trigger the least possible number of undesirable effects is growing; which highlights the research for products of plant origin that have antineoplastic activity and can be used as an alternative and/or complementary therapy effectively and safe way (Fontenele et al., 2014; Simões et al., 2017; Newman and Cragg, 2020); the use of plants and their derivatives for medicinal purposes, besides being recognized and encouraged by the WHO, is a practice valued by a large part of the world's population (Ferreira et al., 2019; Amaral et al., 2019).

In this sense, the ethnopharmacological approach, which investigates natural resources, especially those of plant origin, used by the population for therapeutic purposes,

constitutes an important tool for the inclusion and/or exclusion of plant species to be submitted to validation studies, which aim to prove the safety, efficacy, and quality of the material, based on chemical, pharmacological, toxicological and pharmacy technical analyses (Albuquerque et al., 2014; Simões et al., 2017).

It is then observed, the importance of the association of chemical and pharmacological evaluations to ethnopharmacological surveys is important, seeking to identify the active compounds responsible for the therapeutic action popularly indicated; the objective is not to isolate one or more compounds, but to identify active fractions to be biologically tested *in vitro* and *in vivo* models, to guarantee that the studied natural resource has proven safety and efficacy (Elisabetsky and Souza, 2010).

Over time, several studies have compared ethno-directed approaches to other selection tools, and, in most cases, both biological analyzes and the isolation of active compounds from plant species selected by ethnopharmacological investigation present better results when compared to those in which they were selected. randomly selected (Khafagi and Dewedar, 2000; Oliveira et al., 2011; Simões et al., 2017 Balick and Cox, 2020).

Thus, the objective of this work is, based on ethnopharmacological studies on the use of plants for the treatment of cancer, to present a bibliographic review of the most popularly referred plant species to demonstrate the contribution and importance of Ethnopharmacology in the selection of plants to be studied and validated in the process of searching for new anticancer agents.

2. Materials and methods

In the first stage of the study, A literature search was carried out on different scientific search engines: ScienceDirect, PubMed, SciELO, and BVS with the guiding theme of ethnopharmacological approaches that investigate plant species popularly used by patients undergoing cancer treatment. These descriptors were considered: “Ethnopharmacological Survey” (1), “Herbal Medicine” (2), “Medicinal Plants” (3), “Cancer” (A), “Neoplasm” (B), and “Tumor” (C), which were arranged as a search strategy in 09 (nine) different combinations: (1 + A), (1 + B), (1 + C), (2 + A), (2 + B), (2 + C), (3 + A), (3 + B) and (3 + C).

To select the sample, the following inclusion criteria were applied: works published in any language, in the period from 2001 to 2020, that presented the selected descriptors in the title, abstract, and/or keywords. The references that met the inclusion criteria were evaluated in terms of structure and published content, excluding works that: deviated from the guiding theme, despite presenting the descriptors; did not provide the name of the plant

species, in addition to monographs, dissertations, theses, technical reports, abstracts, and repeated articles in different databases.

Thus, after analyzing the ethnopharmacological data, the 5 plant species that had their names mentioned in more studies were selected to perform the second phase of the review, which consisted of a survey of studies that evaluated the anticancer activity and cytotoxicity of the species in the databases mentioned above, having as descriptors: the scientific name and botanical synonyms of the species, "cancer", "carcinoma", "anticancer", "neoplasm", "antineoplastic", "antiproliferative", "cytotoxicity" and "apoptosis".

3. Results and discussions

Initially, 1992 articles were found, related to the combinations between the descriptors in the search process. After analytical reading, the final sample was obtained with 26 articles, which satisfied the guiding question of the study and the inclusion and exclusion criteria.

Considering the origin local, it was observed that the African continent recorded the highest number of publications (n=12), Nigeria was the country with the most studies (n=4), and other countries that stood out in terms of the number were Brazil and Palestine (n=3). The number of studies in African countries can be explained by that African communities have a relationship with plants, mainly in their medicinal use, although some traditional communities use them as plant species for the treatment of diseases cultural heritage, people from the continent continue to hold the belief that plants are sacred and have in themselves, the "axé" or strength of the "Orixás" (Arruda et al., 2019; Silva et al., 2021).

In the ethnopharmacological studies analyzed, 562 plant species, belonging to 123 families, were cited for popular use in the treatment of cancer. The families that appeared in most studies were Compositae (22 studies), Lamiaceae (17 studies), Leguminosae (16 studies), and Euphorbiaceae (16 studies). Among the species, the 5 (five) most present species were: *Zingiber officinale* Roscoe (11 studies), *Allium sativum* L. (11 studies), *Allium cepa* L. (8 studies), *Aloe vera* (L.) Burm. f. (7 studies), and *Annona muricata* L. (7 studies) (Table 1).

The most used pharmacogens in the studies were leaf (*Aloe vera* and *Annona muricata*), bulb (*Allium sativum* and *Allium cepa*), and root (*Zingiber officinale*), with the predominance of use *in natura* (*Allium sativum* and *Allium cepa*) and hot extraction methods in the preparations (*Zingiber officinale* and *Annona muricata*). (Table 1).

Table 1

Plant species of most frequently reported use in ethnopharmacological studies for cancer treatment were published from 2001 to 2020.

Plant Species/Family	Popular name	Used part	Preparation	Administration	Country	Reference
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zingiberaceae)	ginger	root	NI	NI	Nigeria	Abubakar et al. (2020b)
		root	crushed	topical/oral	Ghana	Agyare et al. (2018)
		root	decoction	oral	Palestine	Ali-Shtayeh et al. (2016)
		rhizome	cooked	oral	Nigeria	Ashidi et al. (2010)
		NI	NI	NI	Iran	Bazrafshani et al. (2019)
		NI	NI	NI	England	Damery et al. (2011)
		NI	NI	NI	Norway	Engdal et al. (2009)
		NI	NI	NI	Turkey	Tuna et al. (2013)
		tuber	paste	NI	Nigeria	Segun et al. (2015)
		rhizome	infusion	oral	Palestine	Jaradat et al. (2016)
		whole plant	cooked/juice	NI	Palestine	Ali-Shtayeh et al. (2011)
<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidaceae)	garlic	bulbs	<i>in natura</i>	NI	Palestine	Kabbaj et al. (2012)
		root/fruit	<i>in natura</i>	oral	Palestine	Ali-Shtayeh et al. (2011)
		root/fruit	NI	NI	England	Ali-Shtayeh et al. (2016)
		NI	NI	NI	Norway	Bazrafshani et al. (2019)
		NI	<i>in natura</i>	oral	Palestine	Damery et al. (2011)
		NI	NI	NI	Morocco	Engdal et al. (2009)
		bulb	<i>in natura</i>	oral	Brasil	Molin et al. (2013)
		NI	NI	NI	Turkey	Tuna et al. (2013)
		bulb	<i>in natura</i>	oral	Palestine	Jaradat et al. (2016)
		bulb	juice	oral	Israel	Said et al. (2002)
		NI	NI	NI	Peru	Rojas et al. (2016)

NI – uninformed

Table 1 (continued)

Plant Species/Family	Popular name	Used part	Preparation	Administration	Country	Reference
<i>Allium cepa</i> L. (Amaryllidaceae)	onion	bulb	<i>in natura</i>	oral	Morocco	Kabbaj et al. (2012)
		aerial parts	cooked/juice	NI	Palestine	Ali-Shtayeh et al. (2011)
		bulb/leaf	<i>in natura</i>	oral	Palestine	Ali-Shtayeh et al. (2016)
		bulb	<i>in natura</i>	oral	Palestine	Jaradat et al. (2016)
		bulb	crushed	topical	Ghana	Agyare et al. (2018)
		bulb	juice	oral	Israel	Said et al. (2002)
		NI	NI	NI	Peru	Rojas et al. (2016)
		leaf	decoction	NI	Nigeria	Segun et al. (2015)
<i>Aloe vera</i> (L) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae)	aloe	NI	NI	NI	Norway	Engdal et al. (2009)
		sheet	“garrafada”	oral	Brazil	Molin et al. (2013)
		NI	NI	NI	Peru	Rojas et al. (2016)
		sheet	crushed	oral	Brazil	Oliveira et al. (2014)
		sheet	juice	oral	Nigeria	Segun et al. (2015)
		leaf	NI	NI	Cameroon	Avana-Tientcheu et al. (2019)
		leaf	<i>in natura</i>	oral	Brazil	Caetano et al. (2015)
<i>Annona muricata</i> L. (Annonaceae)	soursop	leaf	NI	NI	Nigeria	Abubakar et al. (2020b)
		leaf	infusion/capsule	oral	Brazil	Molin et al. (2013)
		leaf/fruit	infusion/juice	oral	Brazil	Oliveira et al. (2014)
		leaf	decoction	oral	Nigeria	Segun et al. (2015)
		root	decoction	oral	Gabon	Ngoua-Meye-Misso et al. (2019)
		fruit	syrup	oral	Palestine	Jaradat et al. (2016)
		NI	NI	NI	Peru	Rojas et al. (2016)

NI – uninformed

Despite the great importance of ethnopharmacological studies as a tool in directing research, it was found that many of these investigations analyzed in our review lacked important information, such as part of the plant species used, method of preparation, and route of administration (Table 1). This reflects the need for greater methodological rigor, with better experimental design in conducting this type of approach, as advocated by Berlin and Berlin (2005), who even reports that some information is indispensable in some cases, especially when focused on the bioprospecting (Albuquerque and Hanazaki, 2005).

3.1 Potential anti-cancer activity of plant species

The data from the pharmacological activity evaluation analysis by preclinical and/or clinical anti-cancer studies of the selected species are presented below.

3.1.1 *Zingiber officinale* Roscoe

A plant species that belongs to the Zingiberaceae family, *Zingiber officinale* Roscoe (ginger), is widely used as a spice and medicinal plant in folk practice and traditional medicine. (Lemos Júnior and Lemos, 2010; Srinivasan, 2017).

Chemical studies prove that ginger has more than 400 different compounds (Prasad and Tyagi, 2015). The rhizome, the most used part in popular practice, consists mainly of carbohydrates (60-70%), also containing proteins (9%), lipids (3-8%), and ash (4.5%), in addition to terpenes, phenolic compounds, fiber, and vitamins (Grzanna et al., 2005; Prasad and Tyagi, 2015; Srinivasan, 2017).

Although the chemical composition varies depending on the place where it is grown, the main terpene components of ginger are the sesquiterpenes: α -zingiberene (30-70%), b-sesquiphellandrene (15-20%), β -bisabolene (10-15%) and α -farnesene and the monoterpenes: β -phellandrene, camphene, cineole, geraniol, curcumene, citral, terpineol, and borneol; while phenolic compounds include gingerols (23-25%), shogaols (18-25%) and paradols (Ali et al., 2008; Prasad and Tyagi, 2015; Shareef et al., 2016; Srinivasan, 2017).

The characteristic odor and taste of fresh ginger are related to 6-gingerol, an oily liquid and the most abundant component among gingerols, while these properties in the dried rhizome are due to 6-shogaol, a non-volatile phenylpropanoid major among shogaols, compounds derived from gingerols (Wohlmuth et al., 2005; Dabague et al., 2011; Prasad and Tyagi, 2015).

In addition to being commonly used for culinary purposes, over time, ginger has been widely used by the world population to treat different types of pathologies (Langner et al., 1998; Ali et al., 2008; Silva et al., 2017) and several studies prove its biological actions, including anticancer activity (Stoilova et al., 2007; Ramadan et al., 2011; Shanmugam et al., 2010; Radhakrishnan et al., 2014; Shamoto et al., 2014; Akimoto et al., 2015; Hsiang et al., 2015; Justo et al., 2015; Qi et al., 2015).

According to the National Cancer Institute (NCI, USA) and the protocol proposed by Geran et al. (1972) vegetables with IC₅₀ values ≤ 20 $\mu\text{g/mL}$ are considered highly cytotoxic, between 21 and 200 $\mu\text{g/mL}$ are moderately cytotoxic, between 201 and 500 are weakly cytotoxic and with IC₅₀ ≥ 501 non-cytotoxic (Niksic et al., 2021).

A study carried out by Santos et al. (2016) using essential oils from the rhizome of ginger obtained by hydrodistillation, showed cytotoxic activity against cervical cancer cells (HeLa), an IC₅₀ obtained was 129.9 $\mu\text{g/mL}$ in the MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay and 141.4 $\mu\text{g/mL}$ in the NR (3-amino-7-dimethylamino-2-methylphenazine) assay. In the control tests with normal human liver cells (HepG2) the IC₅₀ was 635.1 $\mu\text{g/mL}$ in the tests with both reagents. In addition, it caused changes in cell morphology such as chromatin condensation, loss of cell membrane integrity with protrusions, and leakage of cell contents into cells, in addition to presenting a profile of cell death by apoptosis.

Ansari et al. (2016) also investigated the potential of *Zingiber officinale* for anticancer activity against cervical cancer cells of the cervix (HeLa), as well as against breast cancer cells (MDA-MB-231), however, the methanolic extract of ginger rhizome. The activity was demonstrated by inhibiting proliferation and colony formation in HeLa and MDA-MB-231 cells, in a dose-dependent manner, with the induction of typical changes in nuclear morphology, such as chromatin condensation and fragmentation, membrane retraction and blister formation in both cells, thus indicating the apoptotic property of *Zingiber officinale*.

A study carried out by Karna et al. (2012), evaluated the efficiency of the methanolic extract of the rhizome of *Zingiber officinale* in the treatment of prostate cancer; *In vitro* and *in vivo* assays were performed using PC-3, LNCaP, C4-2, C4-2B, and DU145 cell lines and human prostate PC-3 xenografts implanted subcutaneously in mice, respectively.

In vitro evaluations demonstrated selective inhibition of the cell growth of cells of the tumor lineage, interrupting the cell cycle progression and activating caspase-3, an

important marker of apoptosis; in the *in vivo* evaluation, PC-3 xenografts from the human prostate were implanted subcutaneously in Balb/c mice and the animals in the treated group received 100 mg/kg of ginger extract daily orally for 8 weeks; daily analyzes showed time-dependent inhibition of tumor growth, with a reduction in xenograft progression and growth by approximately 56% and a decrease in mean final tumor volumes ($p < 0.05$), with no signs of toxic effects caused by the extract. (Karna et al., 2012).

Another *in vivo* study was performed by Akimoto et al. (2015) when analyzing the effect of the ethanolic extract of ginger root on *Panc-1* cells implanted in the pancreas of Balb/c mice. After intraperitoneal treatment for 2 weeks with a dose of 80mg/kg, significant suppression of tumor cell growth was observed, with no change in the animals' body weight.

As demonstrated by several authors, the active components of *Zingiber officinale* responsible for several of its pharmacological actions, such as antioxidant and anti-inflammatory are gingerols, more specifically, 6-gingerol (Srivastava and Mustafa, 1992; Young and Chen, 2002; Kubra and Rao, 2012; Chang and Kuo, 2015; Ghasemzadeh et al., 2015) and also one of its shogaols derivatives, the 6-shogaol (Srivastava and Mustafa, 1992; Park and Pezzuto, 2002; Bak et al., 2012; Altameme et al., 2015; Ghasemzadeh et al., 2015).

These two substances are attributed to the anticancer activities of ginger, several studies have investigated and proven antiproliferative and selective cell death-inducing actions, both of 6-gingerol (Weng et al., 2010; Chakraborty et al., 2012; Ju et al., 2012; Lee et al., 2014a; Fan et al., 2015; Ghasemzadeh et al., 2015; Rastogi et al., 2015; Li et al., 2017) as do 6-shogaol (Weng et al., 2010; Hu et al., 2012; Liu et al., 2012a; Liu et al., 2013; Kim et al., 2014; Akimoto et al., 2015; Ghasemzadeh et al., 2015).

Currently, the amount of the main gingerols and shogaols still has a low yield for extraction and isolation (Martin et al., 2017) consequently the amount of these compounds *in natura* ginger or teas consumed by the population is also present in minimal amounts; therefore, although studies do not show signs of toxic effects on normal cells and animals (Karna et al., 2012; Akimoto et al., 2015), there is no guarantee of the absence of toxicity in the human body, and especially when used in the necessary amount. for the treatment of cancer.

Given the above, it is clear that the species *Zingiber officinale* does indeed have great potential as a raw material for the development of new anticancer agents, however,

it is still essential to conduct studies, especially clinical studies, that prove the efficacy and safety of ginger as well as, its active compounds.

3.1.2 *Allium sativum* L.

Allium sativum L., vernacular name: garlic, belongs to the Amaryllidaceae family, and is a widely studied plant species due to the various preventive and therapeutic properties popularly attributed (Ajami and Vazirijavid, 2019); several studies refer to preclinical and clinical trials to investigate its antioxidant, antimicrobial, cardioprotective, anticancer and immunomodulatory effects, with the bulb being the predominantly evaluated plant part (Aviello et al., 2009; Adaki et al., 2014; Alam et al., 2017).

Fresh garlic has as its main chemical constituents, organo-sulfur compounds, responsible for its characteristic odor and flavor. Besides them, carbohydrates, protein, fiber, phenolic compounds, steroids, sodium, manganese, iodine, iron, selenium, calcium, and potassium are found (Lanzoti, 2006; Powolny and Singh, 2008; Adaki et al., 2014). Sulfur compounds found mostly in *Allium sativum* are alliin, allicin, ajoene, diallyl sulfide (DAS), diallyl disulfide (DADS), diallyl trisulfide (DATS), dithiine, and S-allylcysteine (SAC) (Rana et al., 2011; Palani et al., 2014).

Among the main biological activities proven for garlic are antioxidant (Borek, 2001; Colín-González et al., 2012; Capasso, 2013; Chan et al., 2013) and antitumor (Bongiorno et al., 2008; Wang et al., 2010; Tsai et al., 2011; Borkowska et al., 2013; Capasso, 2013).

A study by Islam et al. (2011) tested the aqueous extract of *Allium sativum* obtained by maceration, at a concentration of 150 mg/200 mL and demonstrated, *in vitro*, a 95% reduction in the viability and proliferation of cervical carcinoma cell line (HeLa) when a dose of 500 μ L was used.

Tanaka et al. (2006) in a double-blind study with patients diagnosed as having colorectal adenomas, observed that oral administration of 2.4 mL/day of garlic extract significantly suppressed the size and number of adenomas after 12 months of treatment.

The anticancer activity of garlic has been mainly related to its compounds derived from S-allyl sulfides and to ajoene (Borkowska et al., 2013; Wallace et al., 2013). Therefore, most of the *in vitro* and *in vivo* evaluations of the anticancer activity of *Allium sativum* are performed with the compounds ajoene, diallyl trisulfide (DATS) and S-allylcysteine (SAC) extracted from the species.

Studies prove the efficacy of DATS isolated from garlic against many different tumor cell lines (Xiao et al., 2004; Kim et al., 2007; Powolny and Singh, 2008; Lee et al., 2011; Wang et al., 2012a; Borkowska et al., 2013; Jurkowska et al., 2017) and possible proposed mechanisms include inhibition of cell cycle progression, a decrease of pro-tumor markers and mitosis in tumors, increased degradation of carcinogens, scavenging of free radicals, and regulation of apoptosis (Wallace et al., 2013).

Another compound extracted from *Allium sativum* that has proven its anticancer activity is ajoene, a sulfur-rich and oil-soluble compound (Ajami and Vazirijavid, 2019). Studies have shown that this substance acts mainly by inducing the apoptosis mechanism in tumor cells (Dirsch et al., 1998; Li et al., 2002; Tilli et al., 2003; Kay et al., 2010; Tsubura et al., 2011; Jung et al., 2014).

S-allylcysteine, in turn, is a water-soluble compound, more stable and bioavailable than other sulfur compounds found in the species (Mikaili et al., 2013), and studies have demonstrated its anticancer activity, through actions ranging from preventing the binding of carcinogens to DNA and inducing death by apoptosis (Xiao et al., 2003; 2005; Tanaka et al., 2006; Liu et al., 2012b; Park et al., 2014; Xu et al., 2014; Cho et al., 2015).

Despite the great potential of *Allium sativum* as an anticancer agent, given the high number of compounds with proven activity and the different mechanisms of action involved; there is a lack of toxicity studies that define a safe dose for the safe use of the species and its derivatives.

3.1.3 *Allium cepa* L.

Popularly known as onion, *Allium cepa* L. is a biennial plant, originating in Asia, with a cosmopolitan distribution that belongs to the Amaryllidaceae family. Despite its wide use in cooking, onion has low nutritional value, it is composed of approximately 90% of water, some vitamins, and minerals with folic acid, calcium, magnesium, phosphorus, potassium, selenium, and vitamin B6, presenting low carbohydrate content, proteins and lipids. It is, however, like other plants of the genus *Allium*, a source of several biologically active constituents, such as sulfur compounds (alliin, allicin, diallyl sulfide, diallyl disulfide, diallyl trisulfide, and S-allylcysteine) and flavonoids, with emphasis on anthocyanins and flavonols (Almeida and Suyenaga, 2008; Teshika et al., 2018).

Due to its chemical composition, as well as other species of the genus *Allium*, onions have been attributed several therapeutic properties (Sohail et al., 2011; Suleria et al., 2013; Fredotovic et al., 2017) and several studies prove that most of its biological

activities (Kaur et al., 2009; Abdel-Salam et al., 2014; Razavi-Azarkhiavi et al., 2014; Lee et al., 2015; Colina-Coca et al., 2017; Ma et al., 2018; Ouyang et al., 2018).

The therapeutic activity of *Allium cepa* against cancer is still little explored and this property is attributed to the species, mainly due to the antiproliferative and pro-apoptotic action of its phenolic and organosulfur compounds (Yang et al., 2004; Van Erk et al., 2005; El-Aasr et al., 2010; Millet et al., 2012; Wang et al., 2012b; Fredotovic et al., 2017; Manohar et al., 2017; Ravanbakhshian and Behbahani, 2017).

Fredotovic et al. (2017), when evaluating whether the methanolic extract of *Allium cepa* (100g/mL) had a cytotoxic effect on breast cancer (MDA-MB-231) and glioblastoma (A1235) cell lines, found that the number of viable cells after being treated with onion extracts for 4, 24, 48 and 72h reduced significantly ($p < 0.001$); result similar to that already found by Boivin et al. (2009) and Yang et al. (2004) who also demonstrated a strong antiproliferative effect of *Allium* species on different cancer cell lineages, such as human epithelial colorectal adenocarcinoma cells (Caco-2) and hepatocellular liver carcinoma cells (HepG2).

These studies indicated that *Allium cepa* extracts do not impact the growth of normal cells such as fibroblasts, which suggests that their antiproliferative activity is selective against tumor cells; however, there is a lack of toxicity studies, mainly clinical, which makes it difficult to determine safe doses for its use (Yang et al., 2004; Boivin et al., 2009; Fredotovic et al., 2017).

It is worth mentioning that due to the unstable nature of the active organosulfur compounds, the authors support the hypothesis that the mechanisms of anticancer action of onion depend on factors such as the cultivar selected, the concentration of the extract, and solvent used in the preparation, thus, different types of concentrations of bioactive phytochemicals, may have several target molecules, which differentiates the signaling pathways and the cancer cell lines susceptible to the species, resulting in effects at different stages and physiological processes of carcinogenesis (Millet et al., 2012; Nicastro et al., 2015). These data reinforce the need for validation studies to ensure the safe and effective use of *Allium cepa*.

3.1.4 *Aloe vera* (L.) Burm. f.

Representing one of the more than 400 species of the *Aloe* genus, *Aloe vera* (L.) Burm. f. (family Xanthorrhoeaceae) is native to South Africa and introduced by

indigenous peoples in subtropical and dry tropical regions (Reynolds and Dweck, 1999; Radha and Laxmipriya, 2015).

Aloe vera is characterized by being a xerophytic plant adapted to live in areas of low water availability, as it has large tissue for water storage, with a content ranging between 99 and 99.5% (Hamman, 2008). The remaining percentage is composed of water and fat-soluble vitamins, minerals, enzymes, and polysaccharides, mainly mannose and glucose chains, in addition to phenolic compounds and organic acids, with more than 75 different potentially active constituents being reported. (Cathcart and Stebbing, 2016).

For use, the plant can be separated into two main parts: gel and latex (extract). Latex is obtained spontaneously after cutting the leaves and has a dark brown color, strong odor, and bitter taste, being composed mainly of anthracene derivatives, especially aloins (A and B), aloe-emodin, and emodin. The gel is found after the removal of the outermost tissues of the leaves and is characterized by being a mucilaginous, viscous, and colorless substance, consisting mainly of water (98%) and polysaccharides (WHO, 1999; Freitas et al., 2014; Pathak and Sharma, 2017).

Over the years, numerous therapeutic properties have been attributed to *Aloe vera* and several *in vitro* and *in vivo* studies prove its pharmacological potential (Gao et al., 2018; Manirakiza et al., 2021). Regarding the possibility of therapeutic use in the treatment of cancer, several *in vitro* studies have demonstrated the effectiveness of *Aloe vera* and its compounds in inhibiting the proliferation or growth of tumors. This antitumor activity is mainly related to aloins (A and B), aloe-emodin, and emodin present in the species (Manirakiza et al., 2021).

Aloin, a natural compound that belongs to the class of anthraquinones, is one of the main components of the *Aloe vera* species and is mentioned with remarkable anticancer potential (Hamiza et al., 2014). One of the possible mechanisms of action would be related to the anti-angiogenic capacity of aloin. An experiment carried out with human umbilical cord endothelial cells showed that the substance was able to reduce the cell viability and motility induced by vascular endothelial growth factor (VEGF), in this way the antitumor action would occur, preventing the proliferation and migration of cancer cells, since that VEGF is one of the most important pro-angiogenic cytokines known and well characterized as an inducer of tumor neovascularization (Pan et al., 2013; Manirakiza et al., 2021).

Another suggested mechanism would be the reduction of proliferation and induction of cellular apoptosis by aloin, by blocking the activation of signal transducer

and activator of transcription 3 (STAT3), verified in an *in vitro* test with human colorectal cancer cells (SW620). This occurred because STAT3 is responsible for modulating the transcription of responsive genes that encode apoptosis inhibitors, such as Bcl-xL and Bcl-2, proliferation regulatory proteins, such as cyclin D1 and c-Myc, and angiogenesis inducers, such as the aforementioned VEGF (Pan et al., 2013).

These results were confirmed by *in vivo* testing using human colorectal tumor (SW620) xenografts in mice. After daily oral administration of aloin (20mg/kg body weight) for 27 days, inhibition of tumor cell growth was observed (63%), with no signs of acute toxicity, when compared to the control group. Immunohistochemical analysis revealed anti-angiogenic activity with a reduction in the number of CD31-positive blood vessels as well as an increase in apoptotic cells (Pan et al., 2013).

Another antiproliferative mechanism suggested for aloin was the induction of apoptosis *in vitro* in human cervical carcinoma (HeLaS3) cells. The substance demonstrated a significant antiproliferative effect ($IC_{50} = 40.5 \mu\text{g/mL}$), causing cell cycle arrest in the S phase and considerably increased apoptosis of HeLaS3 cells by 24% (Nićiforović et al., 2007).

It is important to emphasize that aloin is known as a natural anthracycline and it is known that drugs from the anthracycline class, such as doxorubicin, are used in the treatment of various types of cancer, including breast, osteosarcoma, soft tissue cancer, lung, non-Hodgkin lymphomas, acute leukemias, ovarian cancer, and gastric cancer, among others (Young et al., 1981; Esmat et al., 2006; Manirakiza et al., 2021).

Another substance present in *Aloe vera*, aloe-emodin has also been mentioned as having an antiangiogenic effect. According to Kocik et al. (2014), oral administration of 150 μl of *Aloe vera* gel in mice for 3 days after L-1 sarcoma cell engraftment significantly decreased the number of newly formed blood vessels when compared to the control group.

A review study by Manirakiza et al. (2021) revealed that aloe-emodin demonstrates efficacy in inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis in several types of tumor cells by different mechanisms, such as induction of cell cycle arrest in the G2/M phase and apoptosis in the colon and bladder cancer and nasopharyngeal, involving activation of caspase-6 (Liu et al., 2012c), activation of the caspase-8-mediated mitochondrial death pathway (Suboj et al., 2012a), and activation of p53, p21, Fas/APO-1, BAX and caspase-3 (Lin and Uen, 2010), respectively. Inhibition of cell migration and angiogenesis in colon cancer through negative regulation of matrix metalloproteinase

(MMP-2/9) and VEGF (Suboj et al., 2012b). Suppression of metastasis in breast cancer due to a decrease in cell invasiveness and migration (He et al., 2013). Induction of DNA damage and apoptosis in lung cancer by the production of reactive oxygen species and by the decrease in mRNA of DNA repair enzymes (Lee et al., 2006), among others.

Despite the proven therapeutic potential, including the suggested anticancer activity, *Aloe vera* and its chemical constituents have also been shown to have worrying toxicity and adverse effects. A review study by Guo and Mei (2016) reveals several potentials for toxicity, as well as adverse effects for the different parts of use of the species (leaf extract, gel, and latex).

The dry extract of *Aloe vera* leaves showed potential for acute toxicity in vitro and in vivo, in *Artemia salina* and orally in mice (Logarto Parra et al., 2001) and intraperitoneally, also in mice (Dhar et al., 1968).

In vivo study of subchronic toxicity, indicated that the powder of whole leaves of *Aloe vera* in oral doses of 2 to 8 g/kg of body weight for 90 days, induced in rats (n=88) increase of defecation, reduction of body weight, significantly increased relative kidney weight, as well as increasing incidence of pigmentation in renal and mesenteric tubular lymph nodes (Zhou et al., 2003)

Chronic reproductive toxicity was also observed after oral ingestion of 100 mg/kg of *Aloe vera* extract per day for 3 months, manifested by significant sperm damage, hematological changes, inflammation, and mortality compared to control animals (Shah et al., 1989).

Other studies also demonstrate the potential for genotoxicity (Boudreau et al., 2013; Guo et al., 2014) and carcinogenicity (Matsuda et al., 2008; Yokohira et al., 2009).

It is noteworthy that recently, *Aloe vera* whole leaf extract was classified by the International Agency for Research on Cancer as a possible human carcinogen (Group 2B) (Grosse et al., 2013).

Regarding adverse effects in humans, topical and oral use of *Aloe vera* can cause skin irritation, urticaria, colic, and diarrhea (Steenkamp and Stewart, 2007), in addition to these signs and symptoms, numerous cases of acute hepatitis have been reported after consumption of products of the species (Rabe et al., 2005; Kanat et al., 2006; Bottenberg et al., 2007; Curciarello et al., 2008; Yang et al., 2010; Lee et al., 2014b).

Aloe vera latex is mainly composed of anthraquinones, in addition to the therapeutic pharmacological properties, the toxic and genotoxic potential of the species are attributed to these substances. Several in vitro and in vivo assays have shown that, as

with antitumor activity, the main mechanism of toxicity of these substances was the induction of cellular apoptosis (Guo and Mei, 2016).

The cathartic action of *Aloe vera* latex has been known for a long time and has been popularly used to relieve constipation, however, several clinical studies report adverse effects resulting from prolonged latex ingestion, such as electrolyte imbalance due to diarrhea, abdominal pain, vomiting, hypokalemia and colonic dilatation (Van Gorkom et al., 1999; Cholongitas et al., 2005; Abendroth et al., 2009).

Finally, few studies report the toxic effects of *Aloe vera* gel, and the diversity of results observed is justified due to differences in the composition of the gel, which is directly influenced by a variety of factors, such as location, irrigation, harvest time and, mainly, lack of standardization of the preparations used (Guo and Mei, 2016).

3.1.5 *Annona muricata* L.

A plant species belonging to the Annonaceae family, popularly known in Brazil as soursop, it is native to tropical areas of North and South America and is widely distributed in tropical and subtropical parts of the world (Moghadamtousi et al., 2014; Formagio et al., 2015).

More than two hundred bioactive compounds have already been reported in chemical evaluations of *Annona muricata* L., with a predominance of acetogenins, followed by alkaloids and phenols (Bonneau et al., 2017; Coria-Téllez et al., 2018).

Most chemical studies investigate the composition of leaves, bark, roots, seeds, and fruits of the species, especially leave seeds, probably because they are the most popularly used parts. These works showed, in addition to acetogenins, the presence of flavonoids, tannins, coumarins, and terpenoids (Moghadamtousi et al., 2015). A recent study demonstrates that the ethanolic extract of *Annona muricata* leaves, specifically its fractions n-butanol and ethyl acetate, has a high concentration of polyphenols, such as flavonoids and proanthocyanidins; also showing several antioxidant biomolecules such as chlorogenic acid, rutin, (epi)catechin, procyanidins B2 and C1, quercetin-diglucoside and quercetin-glucosyl-pentoside (Justino et al., 2018).

Ethnopharmacological studies report that *Annona muricata* leaves are popularly used for various therapeutic purposes, especially in the treatment of cancer (Karou et al., 2010; Santos et al., 2012; Liporacci and Simão, 2013; Macêdo et al., 2013; Mishra et al., 2013).

Different authors have reported that the species has selective cytotoxic activity (George et al., 2012), and is classified as such because some of the extracts studied *in vitro* proved to be more toxic to cancer cell lines than to normal cells (Betancur-Galvis et al., 1999; Dai et al., 2011; Valencia et al., 2011; George et al., 2012; Gavamukulya et al., 2014).

As with other proven bioactivities, studies on the cytotoxic activity of *Annona muricata* also demonstrate that the type of extract is a determining factor for the results obtained (Nawwar et al., 2012; Torres et al., 2012; Coria-Télez et al., 2018).

Mélan et al. (2006) reported that organic solvents (ethanol and pentane) produced the most active extracts of *Annona muricata* against *in vitro* cultured cancer cells, with activity shown to be 10 and 4.5 times greater, respectively, than the activity of the aqueous extract under test. with A375 cell culture. According to Mohamad et al. (2015), the hexane extract of the leaves of the species showed a higher content of flavonoids and also a more effective inhibition of cell proliferation when compared to methanolic and chloroform extracts.

Among the most tested tumor cell lines *in vitro* using *Annona muricata* extract, the following can be highlighted: leukemia, pancreatic cancer, histiocytic lymphoma, uterine cervical cancer, breast cancer, human bladder carcinoma, large cell lung carcinoma, glioma; colon cancer, stomach cancer, and Ehrlich tumor, in addition to Raji cells, immortalized human keratinocytes, normal human colon epithelial cells, human benign prostate cells, and renal epithelial cells (Gavamukulya et al., 2017).

According to the National Cancer Institute (NCI, USA) and the protocol proposed by Geran et al. (1972) plant extracts with IC₅₀ values ≤ 20 $\mu\text{g/mL}$ are considered highly cytotoxic, between 21 and 200 $\mu\text{g/mL}$ are moderately cytotoxic, between 201 and 500 are weakly cytotoxic and with IC₅₀ ≥ 501 non-cytotoxic (Niksic et al., 2021). A study by Osorio et al. (2007), with extracts from *Annona muricata*, leaves using ethyl acetate as the solvent, showed inhibition of the U-937 cell line at a concentration of 7.8 $\mu\text{g/mL}$.

Pieme et al. (2014) and Moghadamtousi et al. (2015) proposed that the mechanism of action of *Annona muricata* extract may be related to the disruption of the mitochondrial membrane, stagnating cells in the G₀/G₁ phases of the cell cycle, and also to the induction of apoptosis, suppressing the proliferation and migration of cancer cells.

Studies suggest that *Annona muricata* extracts induce apoptosis through reactive oxygen species (ROS) and negative regulation of BCL-2 proteins, which have an anti-

apoptotic function; a property also described for acetogenins (Asare et al., 2014; Pieme et al., 2014).

Another event linked to the apoptosis mechanism is the caspase cascade. The study reports that anomuricin, an acetogenin isolated from *Annona muricata*, caused depletion of the mitochondrial membrane potential leading to the opening of mitochondrial permeability transition pores and subsequent release of pro-apoptotic proteins, such as cytochrome c, into the cytosol, resulting in the formation of the apoptosome and on the activation of caspase 9 and caspase 3/7, which are linked to the mitochondrial death pathway; Furthermore, anomuricin appears to down-regulate the BCL-2 proteins and up-regulate the BAX protein, confirming its apoptosis induction mechanism is mediated by the mitochondrial pathway (Chang and Wu, 2001).

Another mechanism is suggested by Torres et al. (2012), who demonstrated that *Annona muricata* extracts suppressed the phosphorylation of key molecules involved in pathways that play a crucial role in the proliferation and survival of pancreatic cancer cells, in addition to inhibiting the expression of the glucose transporter and glycolytic enzymes, which lead to reduced glucose uptake, decreasing ATP production by tumor cells. In addition, a study developed by McLaughlin (2008) suggested that the selective cytotoxicity of *A. muricata* is due to the increased ATP demand of cancer cells about normal cells.

Some *in vivo* studies have also demonstrated the antitumor potential of the species, such as the reduction of breast tumors in rats after treatment for 5 weeks with *Annona muricata* fruit extract (Dai et al., 2011), antitumor and antimetastatic activity of commercial capsules containing powdered aqueous extract of leaves and stems in pancreatic tumor models in mice (Torres et al., 2012) and also therapeutic effects in the treatment of mice with induced tumors, with a reduction in the average tumor volume in the group treated with extract of *Annona muricata* leaves when compared to the untreated group (Najmuddin et al., 2016).

Antitumor activities were also reported for two different acetogenins isolated from *Annona muricata*, Ko et al. (2011) demonstrated that bullatacin at doses of 400 mg/kg was able to reduce a 300-fold greater proportion of an induced tumor in rodents when compared to the commercial drug Paclitaxel (taxol). Wang et al. (2002) tested annonacin at doses of 10 mg/kg and found a reduction in induced tumor size in mice comparable to the effect of the commercial drugs cisplatin and Adriamycin. Meanwhile, the study by Yang et al. (2015) demonstrated that the crude extract of *Annona muricata* leaves caused

2-fold greater *in vivo* inhibition of prostate cancer proliferation when compared to its flavonoid-rich fraction, suggesting that the effectiveness of the crude extract is likely due to a synergistic interaction between the flavonoids and acetogenins present in the species.

Acetogenins with antitumor and anticancer activity have already been investigated in several *in vitro* assays, verifying their cytotoxic effects against more than 15 cancer cell lines (Chang and Wu, 2001; Liaw et al., 2002; Quispe et al., 2006; Alonso-Castro et al., 2011; Ko et al., 2011; Torres et al., 2012; Coria-Téllez et al., 2018). According to Moghadamtousi et al. (2015), isolated acetogenins demonstrate selective cytotoxic activity.

In addition to the experimental trials, there is described in the literature a case report which a 66-year-old woman diagnosed with metastatic breast cancer whose metastases progressed even after several chemotherapy sessions, including the use of anthracyclines and taxanes. The patient self-medicated by consuming orally a daily dose of approximately 30 mL of aqueous extract obtained after boiling 10 to 12 dry leaves of *Annona muricata* in water for 5-7 minutes. According to the report, tumor markers showed that the patient with breast cancer remained stable and had no side effects for 5 years when she used soursop combined with the commercial drug Xeloda (Hansra et al., 2014).

Although there is a constant expansion of knowledge about the pathways and networks that control signaling, proliferation, metastasis, and cell death, which allow an increasingly directed exploration in the research and development of substances to be used in the treatment of cancer, there is currently no an approach with real goals in the evaluation of components derived from *Annona muricata* for this therapeutic objective. A more rigorous evaluation is still necessary, encompassing the different parts of the plant, its different extracts, and also its isolated bioactive compounds (Rady et al., 2018).

Although numerous *in vitro* and pre-clinical *in vivo* studies reinforce the traditional use of *Annona muricata* for the treatment of cancer, it is essential to carry out clinical trials in humans. Some of the more than 200 chemical compounds already identified in soursop, including main acetogenins, alkaloids, and polyphenols, although they have proven promising pharmacological activities, have also demonstrated toxic potential *in vitro and in vivo*, which reinforces the need for studies to determine safe doses for its use in humans without inducing toxicity. In addition, there is a need for standardization in obtaining derivatives of the species, since studies indicate that there is

variation in the chemical composition in the anticancer properties according to the geographic source of *Annona muricata* (Najmuddin et al., 2016).

3.2 Adverse events and drug interactions

Validation studies must be based on the investigation of the therapeutic efficacy of plant extracts and their derived preparations for the treatment of cancer, but must also guarantee safety parameters for their use. In addition to the possible toxic effects resulting from intrinsic and extrinsic factors linked to the plant products used, it is important to highlight that different classes of drugs are used in the oncology clinic, either in the treatment directed to the pathology itself, such as anticancer drugs, or as adjuvants in an attempt to relieve symptoms related to the adverse effects of therapy, or those that act on other pre-existing comorbidities.

In this scenario, it can be verified that the mentioned plant species of popular use in the treatment of cancer in the analyzed studies, as well as the classes of secondary metabolites present in them, already have data in the literature that indicate the potential for drug interactions, except the species *Allium cepa* (Table 2).

To alert to the risks associated with the popular use of plants for any therapeutic purpose, especially in the alternative or complementary treatment of cancer, it is worth mentioning that the chance of drug interactions in cancer patients grows significantly due to the polypharmacy to which they are submitted, being necessary effective actions of Pharmacovigilance in Phytotherapy, as tools in health education and promotion of the safe and rational use of plants and their derived products.

Table 2

Drug interactions attributed to plant species popularly used in the treatment of cancer, referred to in inventoried ethnopharmacological studies, 2000 to 2020.

<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	interaction with acetylsalicylic acid, warfarin, heparin, clopidogrel, ibuprofen, naproxen, or other drugs that have anticoagulant action (WHO, 1999; Abebe, 2002; Nicoletti et al., 2007; Ali et al., 2008; Cardoso et al., 2009; Nicoletti et al., 2010; Dias et al., 2017); gastroprotective drugs (WHO, 1999; Nicoletti et al., 2007; Nicoletti et al., 2010); drugs that alter heart contraction such as beta-blockers, digoxin, and other drugs for heart problems (Nicoletti et al., 2007; Nicoletti et al., 2010; Carneiro and Comarella, 2016)
<i>Allium sativum</i> L.	interaction with antiplatelet agents and oral anticoagulants such as warfarin (WHO, 1999; Abebe, 2002; Basila and Yuan, 2005; Nicoletti et al., 2007; Nicoletti et al., 2010; Nutescu et al., 2011; OIPM; 2022); hypoglycemic drugs such as insulin and glipizide (Nicoletti et al., 2007; Nicoletti et al., 2010); antiretroviral drugs such as saquinavir (used in the treatment of HIV infection) (Nicoletti et al., 2007; Nicoletti et al., 2010); drugs metabolized by the P450 enzyme system as chemotherapy (cytarabine and fludarabine) (Nicoletti et al., 2007; Nicoletti et al., 2010; OIPM; 2022).
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	interaction with antiarrhythmic drugs (Felten et al., 2015); antiretroviral drugs such as zidovudine (Sales et al., 2008; Posadzki et al., 2012); laxatives and diuretics (WHO, 1999; Posadzki et al., 2012; Felten et al., 2015; OIPM, 2022)
<i>Annona muricata</i> L.	interaction with antihypertensives (Taylor, 2013); drugs that alter cardiac contraction (Taylor, 2013; Paixão et al., 2016); drugs that inhibit the enzyme monoamine oxidase (MAO) (Taylor, 2013); interaction with antineoplastic drugs that are substrates of P-glycoprotein, such as paclitaxel (Paixão et al., 2016; Ramos-Esquivel et al., 2017)

4. Conclusion

Knowledge about the popular use of medicinal plants in the treatment of cancer is one of the most effective tools in the selection of potential species to be submitted to validation studies for new antineoplastic products since preclinical evaluations have confirmed the potential cytotoxic activity on tumor cells of the selected plant species.

Despite the promising preliminary results, there was especially a need for more toxicity studies and a lack of continuity in the Research and Development of new therapeutic resources.

It is also important to note that even with the potential for toxic effects and drug interactions, there is a lack of educational measures to minimize health risks for patients, as these plant species continue to be used indiscriminately throughout the world.

Acknowledgments

The authors thank the National Council for Technological and Scientific Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Foundation for the Support of Research and Scientific and Technological Development of Maranhão (FAPEMA), and the Federal University of Maranhão (UFMA) for their financial support and acknowledge all participants for their valuable time and commitment to this study.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest concerning the publication of this article.

Credit Authorship Statement

Jéssyca Godinho was responsible for collecting and analyzing the data, and writing the manuscript. Roberta Gondim assisted with data collection and analysis. Crisálida Vilanova and Ana Paula dos Santos reviewed the manuscript. Flavia Amaral is the guarantor of this study, had full access to the data, and is responsible for the completeness and accuracy of the data analysis. All authors read and approved the final version. All data was generated in-house and no paper mills were used. All authors agree to be responsible for all aspects of the work, ensuring integrity and accuracy.

References

- Abdel-Salam, A., Shahenda, M.E., Jehan, B.A., 2014. Antimicrobial and antioxidant activities of red onion, garlic and leek in sausage. *Afr. J. Microbiol. Res.* 8(27), 2574-2582. <http://dx.doi.org/10.5897/AJMR2014.6755>
- Abebe, W., 2002. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J. Clin. Pharm. Ther.* 27, 391-401. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2002.00444.x>

- Abendroth, A., Klein, R., Schlaak, J., Metz, K.A., Dobos, G.J., Langhorst, J., 2009. Impressive picture of a melanosis coli after chronic anthraquinone laxative use - is there an increased risk for colorectal cancer? *Z Gastroenterol.* 47(6), 579-582. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109056>
- Abubakar, I.B., Ukwuani-Kwaja, A.N., Garba, A.D., Singh, D., Malami, I., Salihu, T.S., Muhammad, A., Yahaya, Y., Sule, S.M., Ahmed, S.J., 2020b. Ethnobotanical study of medicinal plants used for cancer treatment in Kebbi state, North-west Nigeria. *Acta Ecol. Sin.* 40(4), 306-314. <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2020.02.007>
- Abubakar, I.B., Ukwuani-Kwaja, A.N., Olayiwola, F.S., Malami, I., Muhammad, A., Ahmed, S.J., Nurudeen, Q.O., Falana, M.B., 2020a. An inventory of medicinal plants used for treatment of cancer in Kwara and Lagos state, Nigeria. *Eur. J. Integr. Med.* 34, 101062. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101062>
- Adaki, S., Adaki, R., Shah, K., Karagir A., 2014. Garlic: review of literature. *Indian J. Cancer* 51(4), 577-581. <https://doi.org/10.4103/0019-509x.175383>
- Agyare, C., Spiegler, V., Asase, A., Scholz, M., Hempel, G., Hensel, A., 2018. An ethnopharmacological survey of medicinal plants traditionally used for cancer treatment in the Ashanti region, Ghana. *J. Ethnopharmacol.* 212(15), 137-152. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.019>
- Ajami, M., Vazirijavid, R., 2019. Chapter 3.17 - Garlic (*Allium sativum* L.). In: Nabavi, S.M., Silva, A.S., (Eds.), *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, Academic Press. pp. 227-234. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00033-3>
- Akimoto, M., Iizuka, M., Kanematsu, R., Yoshida, M., Takenaga, K., 2015. Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen species-mediated autoptic cell death. *PLoS One*, 10(5), e0126605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126605>
- Alam, K., Hoq, O., Uddin, S., 2017. Medicinal plant *Allium sativum* - a review. *J. Med. Pl. Studies*, 4(6): 72-79.
- Albuquerque, U. P., Medeiros, P. M., Ramos, M. A., Ferreira Júnior, W. S., Nascimento, A. L. B., Avilez, W. M. T., Melo, J. G., 2014. Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants? *Rev. Bras. Farmacogn.* 24(2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.04.003>
- Albuquerque, U.P., Hanazaki, N., 2006. Ethnodirected research in the discovery of new drugs of medical and pharmaceutical interest: flaws and perspectives. *Rev. Bras. Farmacogn.* 16, 678-689. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000500015>
- Ali, B.H., Blunden, G., Tanira, M.O., Nemmar, A., 2008. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem. Toxicol.* 46(2), 409-420. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.085>
- Ali-Shtayeh, M.S., Jamous, R.M., Jamous, R.M., 2011. Herbal preparation use by patients suffering from cancer in Palestine. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 17(4), 235-240. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2011.06.002>
- Ali-Shtayeh, M.S., Jamous, R.M., Salameh, N.Y., Jamous, R.M., Hamadeh, A.A., 2016. Complementary and alternative medicine use among cancer patients in Palestine with special reference to safety-related concerns. *J. Ethnopharmacol.* 187(1), 104-122. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.038>

- Almeida, A., Suyenaga, E.S., 2009. Pharmacological effect of garlic (*Allium sativum* L.) and onion (*Allium cepa* L.) on the cardiovascular system: literature review. = J. Brazilian Soc. Food Nutr. 34(1), 185-197.
- Alonso-Castro, A.J., Villarreal, M.L., Salazar-Olivo, L., Gomez-Sanchez, M., Dominguez, F., Garcia-Carranca, A., 2011. Mexican medicinal plants used for cancer treatment: pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. J. Ethnopharmacol. 133(3), 945-972. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.055>
- Altameme, H.J., Hadi, M.Y., Hameed, I.H., 2015. Phytochemical analysis of *Urtica dioica* leaves by fourier-transform infrared spectroscopy and gas chromatography-mass spectrometry. J. Pharmacogn. Phytother. 7(10), 238-252. <http://dx.doi.org/10.5897/JPP2015.0361>
- Amaral, R.C., Santos, S.A., Andrade, L.N., Santos, E.W.P., Lima, F.C., Barbosa, T.C., Severino, P., Carvalho, A.A., 2019. Contribuição dos produtos naturais para o desenvolvimento de tratamentos para o câncer. Ciências Biológicas e de Saúde Unit, 5(2), 119-134.
- Ansari, J.A., Ahmad, M.K., Khan, A.R., Fatima, N., Khan, H.J., Rastogi, N., Mishra, D.P., Mahdi, A.A., 2016. Anticancer and Antioxidant activity of *Zingiber officinale* Roscoe rhizome. Indian J. Exp. Biol. 54(11), 767-773.
- Arruda, D., Souza, B., Santos, V., Lima, L., Santos, V., 2019. Use of medicinal plants in Umbanda and Candomblé in a cultural association in the municipality of Puxinanã, Paraíba, Brazil. Revista Verde 14(5): 692-696. <http://dx.doi.org/10.18378/rvads.v14i5.7624>
- Asare, G., Afriyie, D., Ngala, R., Abutiati, H., Doku, D., Mahmood, S., Rahman, H., 2014. Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes. Integr. Cancer. Ther. 14 (1), 65-74. <https://doi.org/10.1177/1534735414550198>
- Ashidi, J.S., Houghton, P.J., Hylands, P.J., Efferth, T. 2010. Ethnobotanical survey and cytotoxicity testing of plants of South-western Nigeria used to treat cancer, with isolation of cytotoxic constituents from *Cajanus cajan* Millsp. Leaves. J. Ethnopharmacol. 128(2), 501-512. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.009>
- Avana-Tientcheu, M., Sime, C.H., Tsobou, R., Tchoundjeu, Z., 2019. Diversity, ethnobotanical potential and sustainability assessment of plants used by traditional healers to treat cancer in Boyo Division, North-West Region, Cameroon. European J. Med. Plants. 27(3), 1-22. <https://imsear.searo.who.int/handle/123456789/189462>
- Aviello, G., Abenavoli, L., Borrelli, F., Capasso, R., Izzo, A.A., Lembo, F., Capasso, F., 2009. Garlic: empiricism or science. Nat. Prod. Commun. 4(12), 1785-1796.
- Bak, M. J., Ok, S., Jun, M., Jeong, W.S., 2012. 6-shogaol rich extract from ginger up regulates the antioxidant defense systems in cells and Mice. Molecules 17(7): 8037-8055. <https://doi.org/10.3390/molecules17078037>
- Balick, M.J., Cox, P.A., 2020. Plants, people, and culture: the science of ethnobotany. 2th edition. Garland Science, New York.
- Basila, D., Yuan, C.S., 2005. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. Thromb. Res. 117(1-2), 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.04.017>

- Bayer, V., Amaya, B., Baniewicz, D., Callahan, C., Marsh, L., McCoy, A.S., 2017. Cancer immunotherapy: an evidence-based overview and implications for practice. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 21(2), 13-21. <https://doi.org/10.1188/17.cjon.s2.13-21>
- Bazrafshani, M. S., Khandani, B.K. Pardakhty, A., Tajadini, H., Afshar, R.M.P., Moazed, V., Nemati, A., Nasiri, N., Sharifi, H., 2019. The prevalence and predictors of using herbal medicines among Iranian cancer patients. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 35, 368-373. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.03.009>
- Berlin, E.A., Berlin, B., 2005. Some field methods in medical ethnobiology. *Field Methods* 17, 235-268. <https://doi.org/10.1177/1525822X05277532>
- Betancur-Galvis, L.A., Saez, J., Granados, H., Salazar, A., Ossa, J. E., 1999. Antitumor and antiviral activity of Colombian medicinal plant extracts. *Mem. Ins. Oswaldo Cruz*, 94(4), 531-535. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761999000400019>
- Boivin, D., Lamy S., Lord-Dufour, S., Jackson, J., Beaulieu, E., Côté, M., Moghrabi, A., Barrete, S., Gingras, D., Béliveau, R., 2009. Antiproliferative and antioxidant activities of common vegetables: a comparative study. *Food Chem.* 112(2), 374-380. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.05.084>
- Bongiorno, P.B., Fratellone, P.M., LoGiudice, P., 2008. Potential Health Benefits of Garlic (*Allium Sativum*): a narrative review. *J. Complement. Integr. Med.* 5(1), 1-24. <https://doi.org/10.2202/1553-3840.1084>
- Bonneau, N., Cynober, T., Jullian, J.C., Champy, P.H., 2017. qNMR Quantification of annonaceous acetogenins in crude extracts of *Annona muricata* L. fruit pulp. *Phytochem. Anal.* 28(4), 251-256. <https://doi.org/10.1002/pca.2668>
- Borek, C., 2001. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr.*, 131(3), 1010-1015. <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.1010s>
- Borkowska, A., Knap, N., Antosiewicz, J., 2013. Diallyl trisulfide is more cytotoxic to prostate cancer cells PC-3 than to noncancerous epithelial cell line PNT1A: a possible role of p66Shc signaling axis. *Nutr. Cancer* 65(5), 711-717. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.789115>
- Bottenberg, M.M., Wall, G.C., Harvey, R.L., Habib, S., 2007. Oral *Aloe vera*-induced hepatitis. *Ann Pharmacother.* 41(10), 1740-1743. <https://doi.org/10.1345/aph.1k132>
- Boudreau, M.D., Beland, F.A., Nichols, J.A., Pogribna, M., 2013. Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized whole leaf extract of *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study). *Natl Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 577, 1-266.
- Caetano, N.L.B., Ferreira, T.F., Reis, M.R.O., Neo G.G.A., Carvalho, A.A., 2015. Medicinal plants used by the population of Lagarto, SE, Brazil – emphasis in cancer patients. *Rev. Bras. Plantas Med.* 17(4), 748-756. https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_056
- Capasso, A., 2013. Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules* 18(1), 690-700. <https://doi.org/10.3390/molecules18010690>
- Cardoso, C.M.Z., Silva, C.P., Yamagami, K., Lopes, R.P., Santos, F., Bossani, I., Jesuíno, I., Geres, F., Martorie Junior, T., Graça, M., Kaneko, B., Pavani, E., Inowe, C., 2009. Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopáticos. *Revista Fitos* 4(1), 56-69. <https://doi.org/10.32712/2446-4775.2009.86>

- Carneiro, A.L.C., Comarella, L., 2016. Principais interações entre plantas medicinais e medicamentos. *Rev. Saúde Desenvolvimento* 9(5): 4-19.
- Cathcart, P., Stebbing, J., 2016. *Aloe vera*, a natural cancer soother? *Lancet Oncol.* 17(4), 421. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00161-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00161-3)
- Chakraborty, D., Bishayee, K., Ghosh, S., Biswas, R., Mandal, S.K., Khuda-Bukhsh, A.R. 2012. [6]-Gingerol induces caspase 3 dependent apoptosis and autophagy in cancer cells: Drug–DNA interaction and expression of certain signal genes in HeLa cells. *Eur. J. Pharmacol.* 694(1), 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.08.001>
- Chan, J.Y., Yuen, A.C., Chan, R.Y., Chan, S.W., 2013. A review of the cardiovascular benefits and antioxidant properties of allicin. *Phytother. Res.* 27(5): 637-646. <https://doi.org/10.1002/ptr.4796>
- Chang, F.R., Wu, Y.C., 2001. Novel cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 64(7), 925-931. <https://doi.org/10.1021/np010035s>
- Chang, K., Kuo, C., 2015. 6-Gingerol modulates proinflammatory responses in dextran sodium sulfate (DSS)-treated Caco-2 cells and experimental colitis in mice through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) activation. *Food Funct.* 6(10), 3334-3341. <https://doi.org/10.1039/c5fo00513b>
- Cho, O., Hwang, H.S., Lee, B.S., Oh, Y.T., Kim, C.H., Chun, M., 2015. Met inactivation by S-allylcysteine suppresses the migration and invasion of nasopharyngeal cancer cells induced by hepatocyte growth factor. *Radiat. Oncol. J.* 33(4): 328-336. <https://doi.org/10.3857/roj.2015.33.4.328>
- Cholongitas, E., Katsoudas, S., Dourakis, S., 2005. Henoch-Schonlein purpura associated with *Aloe vera* administration. *Eur. J. Intern. Med.* 16(1), 59-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2004.07.014>
- Colina-Coca, C., González-Peña, D., Ancos, B., Sánchez-Moreno, C., 2017. Dietary onion ameliorates antioxidant defence, inflammatory response, and cardiovascular risk biomarkers in hypercholesterolemic Wistar rats. *J. Funct. Foods* 36, 300-309. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.07.014>
- Colín-González, A.L., Santana, R.A., Silva-Islas, C.A., Chánez-Cárdenas, M.E., Santamaría, A., Maldonado, P.D., 2012. The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract and S-allylcysteine-induced protection. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2012, 907162. <https://doi.org/10.1155/2012/907162>
- Coria-Téllez, A., Montalvo-Gonzalez, E., Yahia, E., Obledo-Vázquez, E., 2018. *Annona muricata*: a comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arab. J. Chem.* 11(5), 662-691. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>
- Curciarello, J., De Ortuzar, S., Borzi, S., Bosia, D., 2008. Severe acute hepatitis associated with intake of *Aloe vera* tea. *Gastroenterol. Hepatol.* 31(7), 436-438. <https://doi.org/10.1157/13125590>
- Dabague, I.C.M., Deschamps, C., Mógor, A.F., Scheer, A.P., Côcco, L., 2011. Teor e composição de óleo essencial de rizomas de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) após diferentes períodos de secagem. *Rev. Bras. Plantas Med.* 13(1), 79-84. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722011000100012>
- Dai, Y., Hogan, S., Schmelz, E.M., Ju, Y.H., Canning, C., Zhou, K., 2011. Selective growth Inhibition of human breast cancer cells by graviola fruit extract in vitro and

- in vivo involving downregulation of EGFR expression. *Nutr. Cancer*. 63(5), 795-801. <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.563027>
- Damery, S., Gratus, C., Grieve, R., Warmington, S., Jones, J., Routledge, P., Greenfield, S., Dowswell, G., Sherriff, J., Wilson, S., 2011. The use of herbal medicines by people with cancer: a cross-sectional survey. *Br. J. Cancer* 104(6), 927-933. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.47>
- Dhar, M.L., Dhar, M.M., Dhawan, B.N., Mehrotra, B.N., Ray, C., 1968. Screening of Indian plants for biological activity: *Indian J. Exp. Biol.* 6(4), 232-247.
- Dias, E.C.M., Trevisan, D.D., Nagai, S.C., Ramos, N.A., Silva, E.M., 2017. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. *Rev. Baiana Saúde Pública* 41(2), 297-307. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2017.v41.n2.a2306>
- Dirsch, V.M., Gerbes, A.L., Vollmar, A.M., 1998. Ajoene, a compound of garlic, induces apoptosis in human promyeloleukemic cells, accompanied by generation of reactive oxygen species and activation of nuclear factor kappa B. *Mol Pharmacol.*, 53(3), 402-407. <https://doi.org/10.1124/mol.53.3.402>
- El-Aasr, M., Fujiwara, Y., Takeya, M., Ikeda, T., Tsukamoto, S., Ono, M., Nakano, D., Okawa, M., Kinjo, J., Yoshimitsu, H., Nohara, T., 2010. Onionin A from *Allium cepa* inhibits macrophage activation. *J. Nat. Prod.* 73(7), 1306-1308. <https://doi.org/10.1021/np100105u>
- Elisabetsky, E., Souza, G.C., 2010. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., Gosmann, G., Mello, J.C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R. (Eds.), *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6th edition. UFRGS: Porto Alegre, pp. 107-122.
- Engdal, S., Klepp, O., Nilsen, O.G., 2009. Identification and exploration of herb-drug combinations used by cancer patients. *Integr. Cancer Ther.* 8(1), 29-36. <https://doi.org/10.1177/1534735408330202>
- Esmat, A.Y., Tomasetto, C., Rio, M.C., 2006. Cytotoxicity of a natural anthraquinone (Aloin) against human breast cancer cell lines with and without ErbB-2: Topoisomerase IIalpha coamplification. *Cancer Biol. Ther.* 5(1), 97-103. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.1.2347>
- Fan, J.Z., Yang, X., Bi, Z.G., 2015. The effects of 6-gingerol on proliferation, differentiation, and maturation of osteoblast-like MG-63 cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 48(7): 637-643. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154494>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., Bray, F., 2021. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int. J. Cancer* 149(4), 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Formagio, A.S., Vieira, M. C., Volobuff, C.R., Silva, M.S., Matos, A.I., Cardoso, C.A., Foglio, M.A., Carvalho, J.E., 2015. *In vitro* biological screening of the anticholinesterase and antiproliferative activities of medicinal plants belonging to Annonaceae. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 48(4), 308-315. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144127>
- Fredotovic, Z., Šprung, M., Soldo, B., Ljubenkovic, I., Budic-Leto, I., Bilušić, T., Cikes-Culic, V., Puizina, J., 2017. Chemical Composition and Biological Activity of *Allium*

- cepa* L. and *Allium x cornutum* (Clementi ex Visiani 1842) Methanolic Extracts. *Molecules* 22(3), 448. <https://doi.org/10.3390/molecules22030448>
- Freitas, V.S., Rodrigues, R.A.F., Gaspi, F.O.G., 2014. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. *Rev. Bras. Plantas Med.*, 16(2), 299-307. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722014000200020>
- Gao, Y, Kuok, KI, Jin, Y, Wang, R., 2018. Biomedical applications of *Aloe vera*. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 59(1), 244-256. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1496320>
- Gavamukulya, Y., Abou-Elella, F., Wamunyokoli, F., El-Shemy, H.A., 2014. Phytochemical screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pac. J. Trop. Med.* 7(1), 355-363. [https://doi.org/10.1016/s1995-7645\(14\)60258-3](https://doi.org/10.1016/s1995-7645(14)60258-3)
- Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., El-Shemy, H.A., 2017. *Annona muricata*: is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 10(9), 835-848. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009>
- George, V.C., Kumar, D.R., Rajkumar, V., Suresh, P.K., Ashok, K., 2012. Quantitative assessment of the relative antineoplastic potential of the n-butanolic leaf extract of *Annona muricata* Linn. In normal and immortalized human cell lines. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 13(2), 699-704. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.2.699>
- Geran, R.I., Greenberg, N.H., Macdonald, M.M., Schumacher, A.M., 1972. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. 3th edition. *Cancer Chemotherapy Reports. Drug Evaluation Branch, National Cancer Institute, EUA.*
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E., Rahmat, A., 2015. Optimization protocol for the extraction of 6-gingerol and 6-shogaol from *Zingiber officinale* var. rubrum Theilade and improving antioxidant and anticancer activity using response surface methodology. *BMC Complement. Altern. Med.* 15, 258-265. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0718-0>
- Grosse, Y., Loomis, D., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Baan, R., Mattock, H., Straif, K., International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, 2013. Carcinogenicity of some drugs and herbal products. *Lancet Oncology* 14(9), 807-808. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70329-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70329-2)
- Grzanna, R., Lindmark, L., Frondoza, C.G., 2005. Ginger - an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J. Med. Food* 8(2), 125-132. <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.125>
- Guo, X., Mei, N., 2016. *Aloe vera*: A review of toxicity and adverse clinical effects. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 34(2), 77-96. <https://doi.org/10.1080/10590501.2016.1166826>
- Hamiza, O.O., Rehman, M.U., Khan, R., Tahir, M., Khan, A.Q., Lateef, A., Sultana, S., 2014. Chemopreventive effects of aloin against 1,2-dimethylhydrazine-induced preneoplastic lesions in the colon of Wistar rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 33(2), 148-163. <https://doi.org/10.1177/0960327113493307>

- Hamman, J.H., 2008. Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. *Molecules* 13(8), 1599-1616. <https://doi.org/10.3390/molecules13081599>
- Hansra, D.M., Silva, O., Mehta, A., Ahn, E., 2014. Patient with metastatic breast cancer achieves stable disease for 5 years on graviola and Xeloda after progressing on multiple lines of therapy. *Adv. Breast Cancer Res.* 3(3), 84-87. <http://dx.doi.org/10.4236/abcr.2014.33012>
- He, Z.H., Huang, Y.Q., Weng, S.F., Tan, Y.R., He, T.P., Qin, Y.M., Liang, N.C., 2013. Effect of Aloe emodin on invasion and metastasis of high metastatic breast cancer MDAMB-231 cells. *Zhong Yao Cai*, 36(9), 1481-1485.
- Hsiang, C.Y., Cheng, H.M., Lo, H.Y., Li, C.C., Chou, P.C., Lee, Y.C., Ho, T.Y., 2015. Ginger and zingerone ameliorate lipopolysaccharide-induced acute systemic inflammation in mice, assessed by nuclear factor-kb bioluminescent imaging. *J. Agric. Food Chem.* 63(26), 6051-6058. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b01801>
- Hu, R., Zhou, P., Peng, Y.B., Xu, X., Ma, J., Liu, Q., Zhang, L., Wen, X.D., Qi, L.W., Gao, N., Li, P., 2012. 6-shogaol induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells and exhibits anti-tumor activity in vivo through endoplasmic reticulum stress. *PLoS One* 7(6), e39664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039664>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), 2020. O que é câncer? <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> (accessed 25 January 2021).
- Islam, M.S., Kusumoto, Y., Al-Mamun, M.A., 2011. Cytotoxicity and Cancer (HeLa) Cell Killing Efficacy of Aqueous Garlic (*Allium sativum*) Extract. *J. Sci. Res.* 3(2), 375-382. <https://doi.org/10.3329/jsr.v3i2.6557>
- Jaradat, N.A., Al-Ramahi, R., Zaid, A.N., Ayesh, O.I., Eid, A.M., 2016. Ethnopharmacological survey of herbal remedies used for treatment of various types of cancer and their methods of preparations in the West Bank – Palestine. *BMC Complement. Alter. Med.* 16(93), 1-12. <https://doi.org/10.1186%2Fs12906-016-1070-8>
- Ju, S.A., Park, S.M., Lee, Y.S., Bae, J.H., Yu, R., Suh, J., Kim, B.S., 2012. Administration of 6-gingerol greatly enhances the number of tumor-infiltrating lymphocytes in murine tumors. *Int. J. Cancer* 130(11), 2618-2628. <https://doi.org/10.1002/ijc.26316>
- Jung, Y., Park, H., Zhao, H.Y., Jeon, R., Ryu, J.H., Kim, W.Y., 2014. Systemic Approaches Identify a Garlic-Derived Chemical, Z-ajoene, as a Glioblastoma Multiforme Cancer Stem Cell-Specific Targeting Agent. *Mol. Cells* 37(7), 547-553. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0158>
- Jurkowska, H., Wrobel, M., Kaczor-Kaminska, M., Jasek-Gajda, E., 2017. A possible mechanism of inhibition of U87MG and SH-SY5Y cancer cell proliferation by diallyl trisulfide and other aspects of its activity. *Amino Acids* 49(11), 1855-1866. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2484-4>
- Justino, A.B., Miranda, N.C., Franco, R.R., Martins, M.M., Da Silva, N.M., Espindola, F.S., 2018. *Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with *in vitro* antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomed. Pharmacother.* 100, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.172>

- Justo, O.R., Simioni, P.U., Gabriel, D.L., Tamashiro, W.M.S.C., Rosa, P.T.V., Moraes, A.M., 2015. Evaluation of in vitro anti-inflammatory effects of crude ginger and rosemary extracts obtained through supercritical CO₂ extraction on macrophage and tumor cell line: the influence of vehicle type. *BMC Complement. Altern. Med.* 15, 390. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0896-9>
- Kabbaj, F.Z., Meddah, B., Cherrah, Y., Faouzi, M.E.A., 2012. Ethnopharmacological profile of traditional plants used in Morocco by cancer patients as herbal therapeutics. *Phytopharmacology* 2(2), 243-256.
- Kanat, O., Ozet, A., Ataergin, S., 2006. *Aloe vera*-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man. *Eur. J. Intern. Med.*, 17(8), 589. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.04.017>
- Karna, P., Chagani, S., Gundala, S.R., Rida, P.C.G., Asif, G., Sharma, V., Gupta, M.V., Aneja, R., 2012. Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. *Br J Nutr.* 107(4), 473-484. <https://doi.org/10.1017/s0007114511003308>
- Karou, S.D., Tchacondo, T., Tchibozo, M.A.D., Abdoul-Rahaman, S., Anani, K., Koudouvo, K., Batawila, K., Agbonon, A., Simporé, J., De Souza, C., 2011. Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus and hypertension in the Central Region of Togo. *Pharm. Biol.* 49(12), 1286-1297. <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.621959>
- Kaur, C., Joshi, S., Kapoor, H., 2009. Antioxidants in onion (*Allium cepa* L.) cultivars grown in India. *J. Food Biochem.* 33(2), 184-200. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2009.00212.x>
- Kay, H.Y., Won, Y.J., Kim, T.H., Lee, D.Y., Kang, B., Ryu, J.H., Jeon, R., Kim, S.G., 2010. Ajoene, a stable garlic by-product, has an antioxidant effect through Nrf2-mediated glutamate-cysteine ligase induction in HepG2 cells and primary hepatocytes. *J. Nutr.* 1407, 1211-1219. <https://doi.org/10.3945/jn.110.121277>
- Khafagi, I.K., Dewedar, A., 2000. The efficiency of random versus ethno-directed research in the evaluation of Sinai medicinal plants for bioactive compounds. *J. Ethnopharmacol.* 71(3), 365-376. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00164-1](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00164-1)
- Kim, M.O., Lee, M.H., Oi, N., Kim, S.H., Bae, K.B., Huang, Z., Kim, D.J., Reddy, K., Lee, S.Y., Park, S.J., Kim, J.Y., Xie, H., Kundu, J.K., Ryoo, Z.Y., Bode, A.M., Surh, Y.J., Dong, Z., 2014. [6]-Shogaol inhibits growth and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells by directly regulating Akt1/2. *Carcinogenesis* 35(3), 683-691. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt365>
- Kim, Y.A., Xiao, D., Xiao, H., Powolny, A.A., Lew, K.L., Reilly, M.L., Zeng, Y., Wang, Z., Singh S.V., 2007. Mitochondria-mediated apoptosis by diallyl trisulfide in human prostate cancer cells is associated with generation of reactive oxygen species and regulated by Bax/Bak. *Mol. Cancer Ther.* 6(5), 1599-1609. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-06-0754>
- Ko, Y.M., Wu, T.Y., Wu, Y.C., Chang, F.R., Guh, J.Y., Chuang, L.Y., 2011. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells. *J. Ethnopharmacol.* 137(3), 1283-1290. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.056>
- Kocik, J., Bałan, B.J., Zdanowski, R., Jung, L., Skopińska-Różewska, E., Skopiński, P., 2014. Feeding mice with *Aloe vera* gel diminishes L-1 sarcoma-induced early

- neovascular response and tumor growth. *Cent. Eur. J. Immunol.* 39(1), 14-18. <https://doi.org/10.5114%2Fceji.2014.42116>
- Kubra, I.R., Rao, L.J.M., 2012. Microwave drying of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and its effects on polyphenolic content and antioxidant activity. *Int. J. Food Sci. Technol.* 47(11), 2311-2317. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2012.03104.x>
- Langner, E., Greifenberg, S., Gruenwald, J., 1998. Ginger: history and use. *Adv. Ther.* 15(1), 25-44.
- Lanzotti, V., 2006. The analysis of onion and garlic. *J. Chromatogr. A* 1112(1-2), 3-22. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.12.016>
- Lee, B.C., Park, B.H., Kim, S.Y., Lee, Y.J., 2011. Role of Bim in diallyl trisulfide-induced cytotoxicity in human cancer cells. *J. Cell. Biochem.* 112(1), 118-127. <https://doi.org/10.1002/jcb.22896>
- Lee, D.H., Kim, D.W., Jung, C.H., Lee, Y.J., Park, D., 2014a. Gingerol sensitizes TRAIL-induced apoptotic cell death of glioblastoma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 279(3), 253-265. <https://doi.org/10.1016%2Fj.taap.2014.06.030>
- Lee, E.J., Patil, B.S., Yoo, K.S., 2015. Antioxidants of 15 onions with white, yellow, and red colors and their relationship with pungency, anthocyanin, and quercetin. *LWT Food Sci. Technol.* 63(1), 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.028>
- Lee, H., Lin, C., Yang, W., Leung, W., Chang, S., 2006. Aloe-emodin induced DNA damage through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells. *Cancer Lett.* 239(1), 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.07.036>
- Lee, J., Lee, M.S., Nam, K.W., 2014b. Acute toxic hepatitis caused by an *Aloe vera* preparation in a young patient: a case report with a literature review. *Korean J. Gastroenterol.* 64(1), 54-58. <http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2014.64.1.54>
- Lemos Júnior, H.P., Lemos, A.L.A., 2010. Gengibre. *Diagn. Tratamento*, 15(4), 174-178.
- Li, M., Ciu, J.R., Ye, Y., Min, J.M., Zhang, L.H., Wang, K., Gares, M., Cros, J., Wright, M., Leung-Tack, J., 2002. Antitumor activity of Z-ajoene, a natural compound purified from garlic: antimitotic and microtubule-interaction properties. *Carcinogenesis* 23(4), 573-579. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.4.573>
- Li, Y., Xu, B., Xu, M., Chen, D., Xiong, Y., Lian, M., Lin, Y., 2017. 6-Gingerol protects intestinal barrier from ischemia/reperfusion-induced damage via inhibition of p38 MAPK to NF- κ B signaling. *Pharmacol. Res.* 119, 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.026>
- Liaw, C.C., Chang, F.R., Lin, C.Y., Chou, C.J., Chiu, H., Wu, M.J., 2002. New cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 65(4), 470-476. <https://doi.org/10.1021/np0105578>
- Lin, K.Y., Uen, Y.H., 2010. Aloe-emodin, an anthraquinone, in vitro inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon carcinoma cells. *Oncol. Lett.* 1(3), 541-547. https://doi.org/10.3892/ol_00000096
- Liporacci, H.S.N., Simão, D.G., 2013. Ethnobotanical survey of medicinal plants from home gardens of Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. *Rev. Bras. Plantas Med.* 15(4): 529-540. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000400009>
- Liu, K., Park, C., Li, S., Lee, K.W., Liu, H., He, L., Soung, N.K., Ahn, J.S., Bode, A.M., Dong, Z., Kim, B.Y., Dong, Z., 2012c. Aloe-emodin suppresses prostate cancer by

- targeting the mTOR complex 2. *Carcinogenesis* 33(7), 1406-1411. <https://doi.org/10.1093%2Fcarcin%2Fbgs156>
- Liu, Q., Peng Y.B., Zhou, P., Qi, L.W., Zhang, M., Gao, N., Liu, E.H., Li, P., 2013. 6-Shogaol induces apoptosis in human leukemia cells through a process involving caspase-mediated cleavage of eIF2 α . *Mol. Cancer* 12(1), 135. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-135>
- Liu, Q., Peng, Y.B., Qi, L.W., Cheng, X.L., Xu, X.J., Liu, L.L., Liu, E.H., Li, P., 2012a. The cytotoxicity mechanism of 6-shogaol treated HeLa human cervical cancer cells revealed by label-free shotgun proteomics and bioinformatics analysis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012, 278652. <https://doi.org/10.1155/2012/278652>
- Liu, Z., Li, M., Chen, K., Yang, J., Chen, R., Wang, T., Liu, J., Yang, W., Ye, Z., 2012b. S-allylcysteine induces cell cycle arrest and apoptosis in androgen-independent human prostate cancer cells. *Mol. Med. Rep.* 5(2), 439-443. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.658>
- Logarto Parra, A., Silva Yhebra, R., Guerra Sardinias, I., Iglesias Buela, L., 2001. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. *Phytomedicine* 8(5), 395-400. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00044>
- Ma, Y.L., Zhu, D.Y., Thakur, K., Wang, C.H., Wang, H., Ren, Y.F., Zhang, J.G., Wei, Z.J., 2018. Antioxidant and antibacterial evaluation of polysaccharides sequentially extracted from onion (*Allium cepa* L.). *Int. J. Biol. Macromol.* 111, 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.154>
- Macêdo, S., Ribeiro, D.A., De Almeida Souza, M.M., 2013. Uso de plantas medicinais cultivadas em uma área de caatinga em Assaré - Ceará. *Cad. Cult. Cienc.* 12(1), 36-45. <https://doi.org/10.14295/cad.cult.cienc.v12i1.503>
- Manirakiza, A., Irakoze, L., Manirakiza, S., 2021. Aloe and its effects on cancer: a narrative literature review. *East Afr. Health Res. J.* 5(1), 1-16. <https://doi.org/10.24248%2Ffahrj.v5i1.645>
- Manohar, C.M., Xue, J., Murayyan, A., Neethirajan, S., Shi, J., 2017. Antioxidant activity of polyphenols from Ontario grown onion varieties using pressurized low polarity water technology. *J. Funct. Foods* 31, 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.01.037>
- Martin, A.C.B.M., Fuzer, A.M., Becceneri, A.B., Silva, J.A., Tomasin R., Denoyer D., Kim S., McIntyre K.A., Pearson H.B., Yeo B., Nagpal A., Ling X., Selistre-de-Araújo H.S. Vieira P.C., Cominetti M.R., Pouliot N. 2017. [10]-gingerol induces apoptosis and inhibits metastatic dissemination of triple negative breast cancer in vivo. *Oncotarget*, 8(42): 72260-72271.
- Matsuda, Y., Yokohira, M., Suzuki, S., Hosokawa, K., Yamakawa, K., Zeng, Y., Ninomiya, F., Saoo, K., Kuno, T., Imaida, K., 2008. One-year chronic toxicity study of *Aloe arborescens* Miller var. natalensis Berger in Wistar Hannover rats. A pilot study. *Food Chem. Toxicol.* 46(2), 733-739. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.107>
- McLaughling, J.L., 2008. Paw paw and cancer: Annonaceous acetogenins from discovery to commercial products. *J. Nat. Prod.* 71(7), 1311-1321. <https://doi.org/10.1021/np800191t>

- Mélan, H., Banzouzi, J.T., Hocquette, A., Péliissier, Y., Blache, Y., Koné, M., Mallié, M., Assi, L.A., Valentin, A., 2006. Antiplasmodial activity and cytotoxic of plants used in West African traditional medicine for treatment of malaria. *J. Ethnopharmacol.* 105(1-2), 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.10.027>
- Mikaili, P., Maadirad, S., Moloudizargari, M., Aghajanshakeri, S.H., Sarahroodi, S., 2013. Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. *Iran J. Basic Med. Sci.* 16(10), 1031-1048.
- Millet, A.S., Lamy, E., Jonas, D., Stintzing, F., Mersch-Sundermann, V., Merfort, I., 2012. Fermentation enhances the biological activity of *Allium cepa* bulb extracts. *J. Agric. Food Chem.* 60(9), 2148-2156. <https://doi.org/10.1021/jf2041643>
- Mishra, S., Ahmad, S., Kumar, N., Sharma, B.K., 2013. *Annona muricata* (the cancer killer): a review. *Glob. J. Pharm. Res.* 2(1), 1613-1618.
- Moghadamtousi, S.Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., 2015. *Annona muricata* (Annonaceae): a review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *Int. J. Mol. Sci.* 16(7), 15625-15658. <https://doi.org/10.3390/ijms160715625>
- Moghadamtousi, S.Z., Rouhollahi, E., Karimian, H., 2014. Gastroprotective activity of *Annona muricata* leaves against ethanol-induced gastric injury in rats via Hsp70/Bax involvement. *Drug Des. Dev. Ther.* 8, 2099-2110. <https://doi.org/10.2147/dddt.s70096>
- Mohamad, M., Daud, N., Zulkifli, R., Yaakob, H., 2015. Cytotoxic effect of *Annona muricata* Linn leaves extract on Capan-1 cells. *J. App. Pharm. Sci.* 5(5): 45-48. <https://dx.doi.org/10.7324/JAPS.2015.50508>
- Molin, G.T.D., Cavinatto, A.W., Colet, C.F., 2013. Utilização de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos à quimioterapia de um centro de oncologia de Ijuí/RS. *Revista Contexto & Saúde*, 12(22), 50-51. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2012.22.50-51>
- Najmuddin, S.U.F.S., Romli, M.F., Hamid, M., Alitheen, N.B., Abd Rahman, N.M.A.N., 2016. Anti-cancer effect of *Annona muricata* Linn leaves crude extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC Complement. Altern. Med.* 16(1), 311. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1290-y>
- Nawwar, M, Ayoub, N, Hussein, S, Hashim, A., 2012. Flavonol triglycoside and investigation of the antioxidant and cell stimulating activities of *Annona muricata* Linn. *Arch. Pharm. Res.* 35(5), 761-767. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0501-4>
- Newman, D.J., Cragg, G.M., 2020. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.* 83(3): 770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Ngoua-Meye-Misso, R., Sima-Obiang, C., Ndong, J. D. C., Ndong-Atome, G., Ondo, J. P., Abessolo, F., O., Obame-Engonga, L., 2019. Medicinal plants used in management of cancer and other related diseases in Woleu-Ntem province, Gabon. *Eur. J. Integr. Med.* 29, 100924. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2019.05.010>
- Nicastro, H.L., Ross, S.A., Milner, J.A., 2015. Garlic and onions: their cancer prevention properties. *Cancer Prev. Res.* 8(3): 181-189. <https://doi.org/10.1158%2F1940-6207.CAPR-14-0172>

- Nićiforović, A., Adžić, M., Spasić, S.D., Radojčić, M.B., 2007. Antitumor effects of a natural anthracycline analog (Aloin) involve altered activity of antioxidant enzymes in HeLaS3 cells. *Cancer Biol. Ther.* 6(8), 1211-1216. <https://doi.org/10.4161/cbt.6.8.4383>
- Nicoletti, M.A., Oliveira Júnior, M.A., Bertasso, C.C., Caporossi, P.Y., Tavares, A.P.L., 2007. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, 19 (1/2), 32-40.
- Nicoletti, M.A., Carvalho, K.C., Oliveira Júnior, M.A., Bertasso, C.C., Caporossi, P.Y., Tavares, A.P.L., 2010. Popular use of medicines containing drugs from vegetal source and/or medicinal plants: main interactions resulting from that. *Revista Saúde*, 4(1), 25-39.
- Nikšić, H., Bević, F., Korić, E., Gusić, I., Omeragić, E., Muratović, S., Miladinović, B., Đurić, K., 2021. Cytotoxicity screening of *Thymus vulgaris* L. essential oil in brine shrimp nauplii and cancer cell lines. *Sci. Rep.* 11(1), 13178. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92679-x>
- Nutescu, E., Chuatrisorn, I., Hellenbart, E., 2011. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J. Thromb. Thrombolysis* 31(3), 326-343. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0561-1>
- Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM), 2022. Interações planta-medicamento - Base de dados de interações http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list&search=plantas&start_at=10 (accessed 20 June 2021).
- Oliveira, D.R., Leitão, G.G., Coelho, T.S., Silva, P.E.A., Lourenço, M.C.S., Leitão, S.G., 2011. Ethnopharmacological versus random plant selection methods for the evaluation of the antimycobacterial activity. *Rev. Bras. Farmacogn.* 21(5), 793-806. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000084>
- Oliveira, L.A.R., Machado, R.D., Rodrigues, A.J.L., 2014. Survey on medicinal plants used with anticancer therapy by patients from Anapolis Oncology Unit. *Rev. Bras. Pl. Med.* 16(1), 32-40. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722014000100005>
- Oliveira, P.P., Santos, V.E.P., Bezerril, M.S., Andrade, F.B., Paiva, R.M., Silveira, E.A.A., 2019. Patient safety in the administration of antineoplastic chemotherapy and of immunotherapies for oncological treatment: scoping review. *Texto Contexto – Enferm.* 28, e20180312. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2018-0312>
- Osorio, E., Arango, G.J., Jiménez, N., Alzate, F., Ruiz, G., Gutiérrez, D., Robledo, S., 2007. Antiprotozoal and cytotoxic activities in vitro of Colombian Annonaceae. *J. Ethnopharmacol.* 111(3), 630-635. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.01.015>
- Ouyang, H., Hou, K., Peng, W., Liu, Z., Deng, H., 2018. Antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activities of total polyphenols from Onion. *Saudi J. Biol. Sci.* 25(7), 1509-1513. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.08.005>
- Paixão, J.A., Santos, U.S., Conceição, R.S., Araújo Neto, J.F., Santana Neto, A.F., 2016. Levantamento bibliográfico de plantas medicinais comercializadas em feiras da Bahia e suas interações medicamentosas. *Elect. J. Pharm.* 13(2), 71-81.
- Palani, S., Joseph, N.M., Tegene, Y., Zacharia, A., 2014. Medicinal Properties of Garlic - a concise review. *Curr. Res. Pharmac. Sci.* 4(4), 92-98.

- Pan, Q., Pan, H., Lou, H., Xu, Y., Tian, L., 2013. Inhibition of the angiogenesis and growth of Aoin in human colorectal cancer in vitro and in vivo. *Cancer Cell Int.* 13(1), 69. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-69>
- Park, E.J., Pezzuto, J.M., 2002. Botanicals in cancer chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev.* 21(3-4), 231-255. <https://doi.org/10.1023/a:1021254725842>
- Park, J.M., Han, Y.M., Kangwan, N., Lee, S.Y., Jung, M.K., Kim, E.H., Hahm, K.B., 2014. S-allyl cysteine alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric mucosal damages by increasing cyclooxygenase-2 inhibition, heme oxygenase-1 induction, and histone deacetylation inhibition. *J Gastroenterol Hepatol.* 29(4), 80-92. <https://doi.org/10.1111/jgh.12730>
- Pathak, D., Sharma, R., 2017. Review on “*Aloe vera* – medicinal plant”. *IJARIE* 3(1), 661-671.
- Pieme, C., Kumar, S., Dongmo, M., Moukette, B., Boyoum, F., Ngogang, J., Saxena, A., 2014. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complement. Altern. Med.* 14(1), 514-516. <https://doi.org/10.1186%2F1472-6882-14-516>
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E., 2012. Herb–drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75(3), 603-618. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x>
- Powolny, A.A., Singh, S.V., 2008. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related Allium vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer Lett* 229(2), 305-314. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.027>
- Prasad, S., Tyagi, A.K., 2015. Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015, 142979. <https://doi.org/10.1155/2015/142979>
- Qi, L.W., Zhang, Z., Zhang, C.F., Anderson, S., Liu, Q., Yuan, C.S., Wang, C.Z., 2015. Anti-colon cancer effects of 6-shogaol through G2/M cell cycle arrest by p53/p21-cdc2/cdc25A crosstalk. *Am. J. Clin. Med.* 43(4), 743-756. <https://doi.org/10.1142/s0192415x15500469>
- Quispe, A., Zavala, D., Rojas, J., Posso, M., Vaisberg, A., 2006. Efecto citotóxico selectivo *in vitro* de muricin H (acetogenina de *Annona muricata*) en cultivos celulares de cáncer de pulmón. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica*, 23(4), 265-269.
- Rabe, C., Musch, A., Schirmacher, P., Kruis, W., Hoffmann, R., 2005. Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: a case report. *World J. Gastroenterol.* 11(2), 303-304. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v11.i2.303>
- Radha, M.H., Laxmipriya, N.P., 2015. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of *Aloe vera*: a systematic review. *J. Trad. Complement. Med.* 5(1), 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.10.006>
- Radhakrishnan, E.K., Bava, S.V., Narayanan, S.S., Nath, L.R., Thulasidasan, A.K., Soniya, E.V., Anto, R.J., 2014. [6]-Gingerol induces caspase-dependent apoptosis and prevents PMA induced proliferation in colon cancer cells by inhibiting MAPK/AP-1 signaling. *PLoS One*, 9(8), e104401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104401>
- Rady, I., Bloch, M.B., Chamcheu, R.N., Mbeumi, S.B., Anwar, M.R., Mohamed, H., Babatunde, A.S., Kuate, J. Noubissi, F.K., El Sayed, K.A., Whitfield, G.K.,

- Chamcheu, J.C., 2018. Anticancer properties of graviola (*Annona muricata*): a comprehensive mechanistic review. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018,1826170. <https://doi.org/10.1155/2018/1826170>
- Ramadan, G., Al-Kahtani, M.A., El-Sayed, W.M., 2011. Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Curcuma longa* (turmeric) versus *Zingiber officinale* (ginger) rhizomes in rat adjuvant-induced arthritis. *Inflammation* 34(4), 291-301. <https://doi.org/10.1007/s10753-010-9278-0>
- Ramos-Esquivel, A., Viquez-Jaikel, A., Fernandez, C., 2017. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients with Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J. Oncol. Pract.* 13(7), 613-622. <https://doi.org/10.1200/jop.2017.020859>
- Rana, S.V., Pal, R., Vaiphei, K., Sharma, S.K., Ola, R.P., 2011. Garlic in health and disease. *Nutr. Res. Rev.* 24(1), 60-71. <https://doi.org/10.1017/s0954422410000338>
- Rastogi, N., Duggal, S., Singh, S.K., Porwal, K., Srivastava, V.K., Maurya, R., Mishra, D.P., 2015. Proteasome inhibition mediates p53 reactivation and anti-cancer activity of 6-gingerol in cervical cancer cells. *Oncotarget* 6(41): 43310-43325. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6383>
- Ravanbakhshian, R., Behbahani, M., 2017. Evaluation of anticancer activity of lacto- and natural fermented onion cultivars. *Iran. J. Sci. Technol. Trans. Sci.* 42, 1735-1748. <https://doi.org/10.1007/s40995-017-0348-0>
- Razavi-Azarkhiavi, K., Behravan, J., Mosaffa, F., Sehatbakhsh, S., Shirani, K., Karimi, G., 2014. Protective effects of aqueous and ethanol extracts of rosemary on H₂O₂-induced oxidative DNA damage in human lymphocytes by comet assay. *J. Complement. Integr. Med.* 11(1), 27-33. <https://doi.org/10.1515/jcim-2013-0063>
- Reynolds, T., Dweck, A.C., 1999. *Aloe vera* leaf gel: a review update. *J Ethnopharmacol.* 68(1-3), 3-37. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00085-9](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00085-9)
- Rodrigues, F.S.S., Polidori, M.M., 2012. Enfrentamento e resiliência de pacientes em tratamento quimioterápico e seus familiares. *Rev. Bras. Cancerologia*, 58(4), 619-627. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2012v58n4.564>
- Rojas, T.R., Bourdy, G., Ruiz, E., Cerapio, J., Pineau, P., Gardon, J., Doimi, F., Deparis, X., Deharo, E., Bertani, S., 2016. Herbal medicine practices of patients with liver cancer in Peru: a comprehensive study toward integrative cancer management. *Integr. Cancer Ther.* 17(1), 52-64. <https://doi.org/10.1177/1534735416681642>
- Said, O., Khalil, K., Fulder, S., Azaizeh, H., 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. *J. Ethnopharmacol.* 83(3), 251-265. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00253-2](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00253-2)
- Sales, P.M., de Sousa, P.M., da Silveira, C.A., Silveira, D., 2008. The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário de Brasília, Brazil. *Bol. Latinoam. Caribe Plantas Med. Aromát.* 7(4): 207-216.
- Santos, S.L.D.X., Alves, R.R.N., Santos, S.L.D.X., Barbosa, J.A.A., Brasileiro, T.F., 2012. Plants used as medicinal in a rural community of the semi-arid of Paraíba, Northeast of Brazil. *Rev. Bras. Farm.* 93(1):68-79.
- Santos, S.L.D.X., Alves, R.R.N., Santos, S.L.D.X., Barbosa, J.A.A., Brasileiro, T.F., 2012. Plants used as medicinal in a rural community of the semi-arid of Paraíba, Northeast of Brazil. *Rev. Bras. Far.* 93(1), 68-79.

- Segun, P.A., Ogbale, O.O., Ajaiyeoba, E.O., 2015. Medicinal plants used in the management of cancer among the ijebus of southwestern Nigeria. *J. Herb. Med.* 14, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.04.002>
- Shah, A.H., Qureshi, S., Tariq, M., Ageel, A.M., 1989. Toxicity studies on six plants used in the traditional Arab system of medicine. *Phytotherapy Res.* 3(1), 25-29. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650030107>
- Shamoto, T., Matsuo, Y., Shibata, T., Tsuboi, K., Nagasaki, T., Takahashi, H., Funahashi, H., Okada, Y., Takeyama, H., 2014. Zerumbone inhibits angiogenesis by blocking NF-kB activity in pancreatic cancer. *Pancreas* 43(3), 396-404. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000039>
- Shanmugam, K.R., Ramakrishna, C.H., Mallikarjuna, K., Reddy, K.S., 2010. Protective effect of ginger against alcohol-induced renal damage and antioxidant enzymes in male albino rats. *Indian J. Exp. Biol.*, 48(2), 143-149.
- Shareef, H.K., Muhamme, H.J., Hussein, H.M., Hamee, I.H., 2016. Antibacterial effect of ginger (*Zingiber officinale*) Roscoe and bioactive chemical analysis using gas chromatography mass spectrum. *Orient. J. Chem.* 32(2): 817-837.
- Silva, A., Maués, C., Abreu, E., Martins, H., Tomaz, J., Azonsivo, R., Silva, G., 2017. Boletim Fitoterápico Gengibre (*Zingiber officinale* R.). Portal de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos <https://docplayer.com.br/61968344-Boletim-fitoterapico-gengibre-zingiber-officinale-r-propriedades-terapeuticas-zingiber-officinale-r-a-atividade-anti-inflamatoria-do-gengibre.html> (accessed 25 Juny 2021)
- Silva, A.S.L., Carvalho, M.L.S., Jesus, C.M., 2021. Traditional knowledge from communities of African origin and ethnodirected studies: potentialities and challenges. *Braz. J. Dev.* 7(9): 93373-93383. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n9-483>
- Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., Mello, J.C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R., 2017. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 7th edition. Artmed, Porto Alegre.
- Sohail, M.N., Karim, A., Sarwar, M., Alhasin, A.M., 2011. Onion (*Allium cepa* L.): an alternate medicine for pakistani population. *Int. J. Pharmacol.* 7(6), 736-744. <https://dx.doi.org/10.3923/ijp.2011.736.744>
- Srinivasan, K., 2017. Ginger rhizomes (*Zingiber officinale*): a spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition* 5(1), 18-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phanu.2017.01.001>
- Srivastava, K., Mustafa, T., 1992. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeleton disorders. *Med. Hypotheses* 39(4), 342-348. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(92\)90059-1](https://doi.org/10.1016/0306-9877(92)90059-1)
- Steenkamp, V., Stewart, M.J., 2007. Medicinal applications and toxicological activities of Aloe products. *Pharm. Bio.* 45(5), 411-420. <http://dx.doi.org/10.1080/13880200701215307>
- Stoilova, I., Krastanov, A., Stoyanova, A., Denev, P., Gargovaa, S., 2007. Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chem.* 102(3), 764-770. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.06.023>
- Suboj, P., Babykutty, S., Srinivas, P., Gopala, S., 2012a. Aloe emodin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis via activation of caspase-6 in human colon cancer cells. *Pharmacology* 89(1-2), 91-98. <https://doi.org/10.1159/000335659>

- Suboj, P., Babykutty, S., Valiyaparambil Gopi D.R., Nair, R.S., Srinivas, P., Gopala, S., 2012b. Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF-kappaB. *Eur. J. Pharm. Sci.* 45(5), 581-591. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.12.012>
- Suleria, H.A.R., Butt, M.S., Anjum, F.M., Saeed, F., Khalid, N., 2013. Onion: nature protection against physiological threats. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 55(1), 50-66. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.646364>
- Tanaka, S., Haruma, K., Yoshih, M., 2006. Aged garlic extract has potential suppressive effect on colorectal adenomas in humans. *J Nutr.* 136(3), 821-826. <https://doi.org/10.1093/jn/136.3.821s>
- Taylor, L., 2013. The Tropical Plant Database. Rain-Tree Publishers. http://www.rain-tree.com/plants.htm#.VmtIG_mDGko (accessed 05 December 2020).
- Teshika, J.D., Zakariyyah, A.M., Toorabally, Z., Zengin, G., Rengasamy, K.R.R., Pandian, S.K., Mahomoodally, F.M., 2018. Traditional and modern uses of onion bulb (*Allium cepa* L.): a systematic review. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 59(1), 39-70. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1499074>
- Tilli, C.M., Stavast-Kooy, A.J., Vuerstaek, J.D., Thissen, M.R., Krekels, G.A., Ramaekers, F.C., Neumann, H.A., 2003. The garlic-derived organosulfur component ajoene decreases basal cell carcinoma tumor size by inducing apoptosis. *Arch. Dermatol. Res.*, 295(3), 117-123. <https://doi.org/10.1007/s00403-003-0404-9>
- Torres, M.P., Rachagani, S., Purohit, V., Pandey, P., Joshi, S., Moore, E.D., Johansson, S.L., Singh, P.K., Ganti, A.K., Batra, S.K., 2012. Graviola: a novel promising natural derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cell in vitro and in vivo through altering cell metabolism. *Cancer Lett.* 323(1): 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.03.031>
- Tsai, C.W., Chen, H.W., Sheen, L.Y., Lii, C.K., 2012. Garlic: health benefits and actions. *BioMedicine* 2(1), 17-29. <https://doi.org/10.1016/j.biomed.2011.12.002>
- Tsubura, A., Lai, Y.C., Kuwata, M., Uehara, N., Yoshizawa, K., 2011. Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control. *Anticancer Agents Med. Chem.* 11(3), 249-253. <https://doi.org/10.2174/187152011795347441>
- Tuna, S., Dizdar, O., Calis, M., 2013. The prevalence of usage of herbal medicines among cancer patients. *J. BUON* 18(4): 1048-1051.
- Valencia, L., Muñoz, D., Robledo, S., Echeverri, F., Arango, G., Vélez I., Triana, O., 2011. Trypanocidal and cytotoxic activity of extracts from Colombian plants. *Biomedica* 31(4), 552-559. <https://doi.org/10.1590/s0120-41572011000400010>
- Van Erk, M.J., Roepman, P., Van der Lende, T.R., Stierum, R. H., Aarts, J.M.M.J.G., Van Bladeren, P.J., Van Ommen, B., 2005. Integrated assessment by multiple gene expression analysis of quercetin bioactivity on anticancer-related mechanisms in colon cancer cells in vitro. *Eur. J. Nutr.* 44(3),143-156. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0503-1>
- Van Gorkom, B.A., de Vries, E.G., Karrenbeld, A., Kleibeuker, J.H., 1999. Review article: Anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13(4), 443-452. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00468.x>

- Wallace, G.C., Haar, C.P., Vandergrift, W.A., Giglio, P., Ray, S.K., Patel, S.J., Das, A., 2013. Multi-targeted DATS prevents tumor progression and promotes apoptosis in an animal model of glioblastoma via HDAC-inhibition. *J. Neurooncol.* 114(1), 43-50. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1165-8>
- Wang, H., Yang, J., Hsieh, S., Sheen, L., 2010. Allyl sulfides inhibit cell growth of skin cancer cells through induction of DNA damage mediated G2/M arrest and apoptosis. *J. Agric. Food Chem.* 58(11), 7096-7103. <https://doi.org/10.1021/jf100613x>
- Wang, H.C., Pao, J., Lin, S.Y., Sheen, L.Y., 2012a. Molecular mechanisms of garlic-derived allyl sulfides in the inhibition of skin cancer progression. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1271(1), 44-52. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1749-6632.2012.06743.x>
- Wang, L., Byung-Sun, M., Li, Y., Nakamura, N., Guo-Wei, Q., Can-Jun, L., Hatori, M., 2002. Annonaceous acetogenins from the leaves of *Annona montana*. *Bioorg. Med. Chem.* 10(3), 561-565. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(01\)00303-0](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(01)00303-0)
- Wang, Y., Tian, W.X., Ma, X.F., 2012b. Inhibitory effects of onion (*Allium cepa* L.) extract on proliferation of cancer cells and adipocytes via inhibiting fatty acid synthase. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 13(11), 5573-5579. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.11.5573>
- Weng, C.J., Wu, C.F., Huang, H.W., Ho, C.T., Yen, G.C., 2010. Anti-invasion effects of 6-shogaol and 6-gingerol, two active components in ginger, on human hepatocarcinoma cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 54(11), 1618-1627. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000108>
- Wild, C.P., Weiderpass, E., Stewart, B.W., (Eds.), 2020. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. International Agency for Research on Cancer, Lyon. <http://publications.iarc.fr/586> (accessed 25 May 2021).
- Wohlmuth, H., Leach, D.N., Smith, M.K., Myers, S.P., 2005. Gingerol content of diploid and tetraploid clones of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *J. Agric. Food Chem.* 53(14), 5772-5778. <https://doi.org/10.1021/jf050435b>
- World Health Organization (WHO), 1999. *WHO Monographs on selected medicinal plants*, vol. 1. WHO Publications, Geneva.
- World Health Organization (WHO), 2022. *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed 20 February 2022).
- Xiao, D., Choi, S., Johnson, D.E., Vogel, V.G., Johnson, C.S., Trump, D.L., Lee, Y.J., Singh, S.V., 2004. Diallyl trisulfide-induced apoptosis in human prostate cancer cells involves c-Jun N-terminal kinase and extracellular-signal regulated kinase mediated phosphorylation of Bcl-2. *Oncogene* 23(33), 5594-5606. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207747>
- Xiao, D., Pinto, J.T., Gundersen, G.G., Weinstein, I.B., 2005. Effects of a series of organosulfur compounds on mitotic arrest and induction of apoptosis in colon cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 4(9), 1388-1398. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-05-0152>
- Xiao, D., Pinto, J.T., Soh, J.W., Deguchi, A., Gundersen, G.G., Palazzo, A.F., Yoon, J.T., Shirin, H., Weinstein, I.B., 2003. Induction of apoptosis by the garlic-derived compound S-allylmercaptocysteine (SAMC) is associated with microtubule depolymerization and c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 activation. *Cancer Res.* 63(20): 6825-6837.

- Xu, Y.S., Feng, J.G., Zhang, D., Zhang, B., Luo, M., Su, D., Lin, N.M., 2014. S-allylcysteine, a garlic derivative, suppresses proliferation and induces apoptosis in human ovarian cancer cells in vitro. *Acta Pharmacol. Sin.*, 35(2), 267-274. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.176>
- Yang, C., Gundala, S.R., Mukkavilli, R., Vangala, S., Reid, M.D., Aneja, R., 2015. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in *Graviola (Annona muricata)* leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis* 36(6), 656-665. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv046>
- Yang, H.N., Kim, D.J., Kim, Y.M., Kim, B.H., Sohn, K.M., Choi, M.J., Choi, Y.H., 2010. Aloe-induced toxic hepatitis. *J. Korean Med. Sci.*, 25(3), 492-495. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.3.492>
- Yang, J., Meyers, K.J., Van der Heide, J., Liu, R.H., 2004. Varietal differences in phenolic content and antioxidant and antiproliferative activities of onions. *J. Agric. Food Chem.* 52(22), 6787-6793. <https://doi.org/10.1021/jf0307144>
- Yokohira, M., Matsuda, Y., Suzuki, S., Hosokawa, K., Yamakawa, K., Hashimoto, N., Saoo, K., Nabae, K., Doi, Y., Kuno, T., Imaida, K., 2009. Equivocal colonic carcinogenicity of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* berger at high-dose level in a Wistar Hannover rat 2-y study. *J. Food Sci.* 74(2), 24-30. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01070.x>
- Young, H.Y., Chen, G.L., 2002. Analytical and stability of ginger reparations. *J. Food Drug. Anal.* 10(3), 149-153.
- Young, R.C., Ozols, R.F., Myers, C.E., 1981. The anthracycline antineoplastic drugs. *N. Engl. J. Med.* 305(3), 139-153. <https://doi.org/10.1056/nejm198107163050305>
- Zhou, Y., Feng, Y., Wang, H., Yang, H., 2003. 90-day subchronic toxicity study of aloe whole-leaf powder. *Wei Sheng Yan Jiu* 32(6), 590-593.

4.2 Capítulo 2

Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais como recurso terapêutico popular no tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil

Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais como recurso terapêutico popular no tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil

Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho¹, Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos², Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹Laboratório de Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

²Laboratório de Imunologia Aplicado ao Câncer, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

*Correspondência: jessycawanlume@hotmail.com

Resumo

O câncer representa a segunda maior causa de mortes no mundo e na busca por novas perspectivas terapêuticas eficazes e menos prejudiciais, a utilização de produtos naturais de origem vegetal merece destaque. Nesse sentido, os estudos etnofarmacológicos investigam as espécies vegetais utilizadas terapeuticamente pela população, representando importante ferramenta na busca de matéria prima para desenvolvimento de bioprodutos alternativos e/ou complementares; possibilitando, ainda, identificar uso popular irracional de plantas para fins medicinais. Assim, esse estudo teve por objetivo realizar pesquisa etnofarmacológica para caracterização do uso popular de espécies vegetais para o tratamento de câncer no município de São Luís, Maranhão, Brasil. De junho a dezembro de 2019 foram entrevistados 227 pacientes de estabelecimentos de saúde especializados em tratamento de câncer localizados na zona urbana de São Luís, por meio de questionários estruturados e semiestruturados com foco na abordagem etnofarmacológica de espécies vegetais com potencial antineoplásico. Os dados foram analisados e validados mediante informações disponibilizadas em literatura científica especializada. Os resultados demonstraram alta prevalência na utilização de plantas para tratamento do câncer pela população estudada (62,11%). Foram citadas 35 diferentes espécies, com destaque em ordem decrescente de citações para *Annona muricata* L. (graviola), *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier) A. Berger (aranto), *Senna alexandrina* Mill. (sene), *Morinda citrifolia* L. (noni) e *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants. (mastruz). Embora com estudos que comprovem atividade biológica, essas espécies não possuem parâmetros clínicos padronizados que garantam o uso de forma segura e racional; demonstrando a necessidade e importância de estudos de validação e de determinação de evidências clínicas dos efeitos dessas plantas nos seus usuários. Desse modo, nossos resultados mostram como a etnofarmacologia é uma ferramenta imprescindível, tanto na seleção de espécies vegetais para estudos de validação, como na identificação de riscos e perigos associados ao uso terapêutico popular de plantas sem eficácia e segurança comprovados cientificamente; e, assim, subsidiando ações da Farmacovigilância em Fitoterapia.

Palavras-chave: Etnofarmacologia, estudos de validação, Farmacovigilância.

Introdução

O câncer é identificado como a segunda maior causa de mortes no mundo e de acordo com estatísticas recentes foi responsável por cerca de 10 milhões de mortes no ano 2020 (FERLAY, 2021; WHO, 2022). Diversos mecanismos controlam o equilíbrio entre proliferação e morte das células no desenvolvimento da vida animal, entretanto alterações e mutações genéticas são capazes de afetar tais mecanismos, o que pode progressivamente transformar células normais em células neoplásicas (HEDVAT et al., 2012; LOPES et al., 2013; AMARAL et al., 2019). Essas células não respondem aos mecanismos de equilíbrio do organismo, já que possuem capacidade de crescer de forma descontrolada e desorganizada, desencadeando a formação dos chamados tumores, que podem ser malignos ou não. Quando há presença de malignidade, desencadeiam o que chamamos de câncer (PALUMBO et al., 2013; ALVAREZ et al., 2021).

Atualmente há disponível um extenso arsenal terapêutico para combater essa patologia, que envolve tanto o tratamento local, como no caso de cirurgias ou radioterapia, como o tratamento sistêmico, a partir do uso de antiangiogênicos, da quimioterapia, imunoterapia e hormonioterapia (GE et al., 2017). Mas, apesar desses recursos, na maioria das vezes, serem eficazes em destruir células tumorais, a falta de especificidade para estas células e células normais, confere certa limitação a sua utilização, além de, frequentemente provocarem eventos adversos ao paciente em tratamento, como: vômitos, náuseas, diarreia, alopecia e baixa imunidade (COSTA et al., 2015; AMARAL et al., 2019).

Na busca por novas perspectivas terapêuticas eficazes e menos prejudiciais ao paciente no combate ao câncer, a utilização de produtos naturais de origem vegetal tem papel de destaque, visto que a Fitoterapia representa prática estimulada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e valorizada por grande parte da população, dada tradicionalidade do uso (NASCIMENTO JÚNIOR et al., 2016; AMARAL et al., 2019); bem como a comprovação que componentes químicos farmacologicamente ativos de espécies vegetais possuem estudos avançados e ação comprovada na terapêutica antitumoral, como os conhecidos paclitaxel, cabazitaxel, vimblastina, e vincristina (SHARIFI-RAD et al., 2019).

Diante desse cenário, os estudos etnofarmacológicos, que investigam os recursos naturais utilizados terapeuticamente pela população demonstram ser uma importante ferramenta na seleção de espécies vegetais para desenvolvimento de estudos de validação, bem

como, possibilitam identificar riscos e perigos associados ao uso medicinal popular de plantas (ALBUQUERQUE et al., 2010; ALBUQUERQUE et al., 2014; LIMA et al., 2020).

Nesse sentido, este estudo tem como objetivo realizar levantamento etnofarmacológico para identificar espécies vegetais, empregadas no tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil, na perspectiva de obtenção de novos bioprodutos alternativos e/ou complementares na terapêutica anticancerígena; bem como contribuir efetivamente no uso racional de plantas para fins terapêuticos e nas ações efetivas de Farmacovigilância em Fitoterapia.

Materiais e métodos

Área de estudo

A coleta de dados etnofarmacológicos foi desenvolvida em estabelecimentos públicos com serviço especializado (ambulatorial e internação) para tratamento do câncer na região metropolitana da cidade de São Luís (2°30' S; 44°16' O), capital do estado do Maranhão.

Amostra

Foi empregada amostra não probabilística de conveniência, sendo selecionados indivíduos (>18 anos), homens e mulheres, com tratamento superior a 02 (dois) meses em atendimento nos estabelecimentos de saúde selecionados, que apresentassem condições clínicas seguras para participação no estudo. Fundamentado em estudos etnodirigidos locais (NEIVA et al., 2014; VIEIRA et al., 2014; GODINHO, 2017; FERREIRA, 2018) foi considerada prevalência de 30% do uso de plantas, erro de 5% e intervalo de confiança de 90% para delineamento do tamanho amostral. Foram excluídos pacientes portadores de deficiência mental ou com qualquer comprometimento no nível de consciência, que impossibilitasse resposta clara e objetiva. Os indivíduos que concordaram em participar foram esclarecidos do objeto do estudo e tiveram que assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Coleta dos dados etnofarmacológicos

De junho a dezembro de 2019 foram realizadas entrevistas estruturadas e semiestruturadas contendo perguntas com foco no uso popular medicinal de plantas pelos entrevistados para tratamento de câncer. Aos entrevistados que referiram o conhecimento e uso medicinal de plantas, foram avaliadas como variáveis: a percepção pessoal da doença, nome(s)

da(s) planta(s), a(s) forma(s) de preparação(ões), a(s) parte(s) utilizada(s), forma(s) e local(is) de obtenção, origem da informação, cuidados na guarda e conservação da preparação, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação; além dos dados sócio-econômicos para caracterização dos entrevistados.

Coleta das espécies vegetais e identificação botânica

Para aquisição do material botânico foram selecionados participantes, denominados de informantes-chave (entrevistados selecionados na amostra em estudo por demonstrarem conhecimento da flora local, experiência e tradição no uso de plantas com fins medicinais), e que em pleno acordo, participaram das excursões a campo para coleta, incluindo paisagens da zona urbana (parques, praças, quintais e hortas) e zona rural e/ou foi realizada aquisição por compra.

Espécies vegetais referidas de uso medicinal pelos entrevistados que não foram possíveis de coleta em área de ocorrência natural ou cultivo controlado, foram adquiridas, por compra, no comércio local (farmácias, drogarias e/ou estabelecimentos de venda de produtos naturais); para as espécies disponíveis para coleta, foram realizadas coletas pela equipe, priorizando a obtenção de partes vegetativas e reprodutivas das espécies vegetais indicadas, em obediência as normas de coleta estabelecidas na literatura especializada (PEIXOTO; MAIA, 2013), preparadas exsicatas e enviadas ao Herbário do Maranhão da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão, para identificação botânica, onde estão registradas.

A nomenclatura científica foi aferida de acordo com os bancos de dados da Lista de Espécies da *Flora do Brasil, The Plant List e Tropics*, utilizando o sistema de classificação *Cronquist*. As amostras adquiridas por compra foram identificadas através de comparação com as descrições existentes em compêndios oficiais (DUTRA, 2011; BRASIL, 2019).

Análise de dados

Os dados etnofarmacológicos foram formatados e analisados com o programa estatístico *Stata 12.0* para *Windows* (Texas, USA), com análise descritiva das variáveis e emprego de técnicas para dados em pesquisa etnodirigida adequadas a esse tipo de estudo: Frequência Relativa de Citação (FRC), obtida a partir da razão: $FRC = FC/N$, onde (FC) representa o número de informantes que mencionaram o uso da espécie e (N) é o número total de informantes do estudo (TARDIO; PARDO-DE-SANTAYANA, 2008); Valor de Importância (IV_s), mede a

proporção de informantes que citaram uma espécie como mais importante, com valores que variam de 0 a 1, apresentado por Byg e Baslev (2001), conforme a seguinte fórmula $IV_S = n_{is}/n$, onde: (n_{is}) é o número de informantes e, o Valor de Consenso de Uso (UC_S), que mede o grau de concordância entre os informantes com relação a uma espécie ser útil ou não, os valor variam entre -1 e 1 e é dado através da fórmula: $UC_S = 2n_s/n-1$, onde (n_s) corresponde ao número de pessoas que citaram o uso da espécie (s) (BYG; BASLEV, 2001).

A partir da análise dos dados obtidos na pesquisa de campo e com a identificação botânica das espécies mais frequentemente referidas pelos entrevistados, foi realizado levantamento nas bases de dados *PUBMED*, *Google Scholar*, *Scielo*, *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Medline*, *Lilacs*, *ScienceDirect* e *Web of Science*; bem como monografias, dissertações e teses, com ênfase nas pesquisas nas áreas de Etnobotânica, Etnofarmacologia, Química, Farmacologia e Toxicologia. Assim, o emprego das espécies vegetais utilizadas para tratamento do câncer, que obtiveram maiores valores nos índices de pesquisa etnofarmacológica nesse estudo, foi confrontado e comparado aos dados registrados na literatura especializada; com análise da concordância do uso terapêutico popular referido pela população aos demais trabalhos etnobotânicos e etnofarmacológicos, o emprego de espécies vegetais potencialmente tóxicas, entre outros.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Maranhão com parecer nº 3.023.474.

Resultados e discussão

Pesquisa etnofarmacológica

Este estudo contou com a participação de 227 (duzentos e vinte e sete) indivíduos, constatando prevalência de 78,41% no uso de plantas para fins medicinais e 62,11% no uso medicinal popular de plantas para tratamento de câncer.

O elevado índice de uso de plantas com fins medicinais, corrobora com estudos nacionais e internacionais que demonstram ampla utilização de espécies vegetais em áreas urbanas (NEIVA et al., 2014; WINTOLA et al., 2017; RAMOS; DAMASCENA, 2018; VIRGÍNIO et al., 2018; WELZ et al., 2018; CASTRO; FIGUEIREDO, 2019; ABUBAKAR et

al., 2020; LUO et al., 2020). Isso, porque, mesmo com a tendência atual de consumo de produtos industrializados pelas populações urbanas, o uso de plantas para fins medicinais ainda se destaca tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, por diferentes classes sociais (SIMÕES et al., 2017).

A maioria dos entrevistados que referiu à utilização de plantas para tratamento de câncer é do sexo feminino (64,53%), na faixa etária acima de 57 anos (50,35%), com nível de escolaridade de ensino médio completo (51,06%) e tem renda média entre 2 e 4 mil reais (51,06%).

Quando questionados em relação a fonte de informação sobre o uso de plantas para tratamento do câncer, predominou a informação obtida de familiares e amigos (87,23%), seguida dos meios de comunicação (9,21%) e profissionais de saúde (5,67 %). Em relação ao local de aquisição da espécie vegetal, predominaram mercados e feiras livres (49,64%), seguidos de quintal/horta caseira (46,8%).

É preocupante o fato de que, mesmo com nível de escolaridade elevado e amplo acesso a informações confiáveis, a população mantenha a prática da automedicação para os mais diversos tipos de patologias, utilizando de recursos terapêuticos alternativos de forma indiscriminada (BORGES; OLIVEIRA, 2015; CORREIA et al., 2019). O uso de plantas com fins medicinais é visto como uma terapia de baixo custo e fácil acesso, sendo constantemente considerada como primeira escolha no tratamento de enfermidades de todos os tipos, inclusive no combate ao câncer (LIMA et al., 2015; SILVA et al., 2015).

Para utilização adequada de espécies vegetais como recurso terapêutico é indispensável o conhecimento, principalmente, da espécie da planta, sua indicação, a forma adequada de preparo, a dosagem, e os efeitos adversos. A falta de uma dessas informações e o consumo durante um tratamento convencional, sem aviso ou consentimento aos profissionais de saúde, são alguns dos aspectos preocupantes da automedicação, sobretudo diante dos riscos oferecidos por possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas (SILVA et al., 2017).

Ainda nesse contexto, destaca-se que apesar da importância dos estudos etnofarmacológicos no sentido de preservar o conhecimento popular das atividades curativas atribuídas às plantas, deve-se ressaltar que na maioria das vezes as atividades farmacológicas das espécies vegetais não possuem comprovação científica, com ausência de estudos clínicos que garantam sua eficácia, representando perigo à saúde do usuário (PEREIRA NETO et al., 2016; OLIVEIRA et al. 2018). Desse modo, os profissionais de saúde capacitados e habilitados

em Fitoterapia são imprescindíveis para garantia da Assistência à Saúde, com atuação qualificada para orientações principalmente sobre a indicação e o modo de uso de espécies vegetais e seus derivados (COUTINHO et al., 2020); necessidade essa que merece compromisso das instituições de ensino superior e das autoridades de gestão em saúde no empenho para capacitação em nível de graduação e pós-graduação.

Em relação ao nível de satisfação do uso de espécies vegetais para o tratamento de câncer, a maioria dos entrevistados relata ter percebido ótimo efeito (66,6%), seguido de bom (28,36%) e nenhum efeito (9,21%); com frequência de emprego da preparação predominando uso 02 (duas) vezes ao dia (40,42%), por até 06 (seis) meses (60,28%).

Quando questionado quanto ao conhecimento sobre toxicidade, perigos ou riscos no emprego da espécie vegetal para o tratamento de câncer, 80,14% dos entrevistados referiram desconhecimento sobre perigos na utilização das plantas.

Mais um vez, um estudo etnofarmacológico comprova que a maior parte da população desconhece riscos e perigos associados ao uso indiscriminado de plantas como recurso terapêutico (VIEIRA et al., 2014; MARTINS; GARLET, 2016; SILVA et al., 2017; LIMA et al., 2020), reforçando a falta de segurança na utilização irracional de espécies vegetais, visto que diferentes perigos podem estar associados, tanto os relacionados às características intrínsecas de cada espécie, como por exemplo a presença de substâncias tóxicas em sua composição, quanto às extrínsecas como falta de qualidade do material ou forma de preparo e dosagens inadequados (SILVA et al., 2017).

As espécies foram referidas por nome vernacular, constatando-se, que alguns dos entrevistados atribuíram o emprego e o conhecimento para tratamento do câncer a mais de uma espécie vegetal, o que pode retratar a amplitude de apropriação do conhecimento tradicional na população em estudo. Foram citadas 35 diferentes espécies, com destaque para *Annona muricata* L. (graviola), *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier) A. Berger (aranto), *Senna alexandrina* Mill. (sene), *Morinda citrifolia* L. (noni) e *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants (mastruz) (Tabela 1). A respeito do modo de preparação das plantas para utilização, a maioria dos entrevistados referiu o consumo em forma de chás (76,59%) e sucos (21,98%).

Tabela 1. Espécies vegetais empregadas para tratamento de câncer citadas pelos usuários selecionados dos serviços de saúde públicos para tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações.

Família	Nome botânico	Nome popular	Parte usada	Modo de preparação	Nº de citações
Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L.	graviola	folha/fruto	chá/suco	45
Crassulaceae	<i>Kalanchoe daigremontiana</i> (Raym.-Hamet & Perrier) A.Berger	aranto	folha	chá/suco	32
Fabaceae	<i>Senna alexandrina</i> Mill.	sene	folha	chá	14
Rubiaceae	<i>Morinda citrifolia</i> L.	noni	fruto	suco	13
Amaranthaceae	<i>Dysphania ambrosioides</i> L. Mosyakin & Clemants	mastruz	folha/fruto	chá/suco	12
Malvaceae	<i>Abelmoschus esculentus</i> L. Moench	quiabo	fruto	suco	3
Xanthorrhoeaceae	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	babosa	folha	chá/suco	3
Asteraceae	<i>Matricaria chamomilla</i> L.	camomila	folha	chá	3
Apocynaceae	<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel	janaúba	folha	chá/suco	3
Bignoniaceae	<i>Tabebuia impetiginosa</i> (Mart.) Standl	ipê roxo	folha	chá	3
Cucurbitaceae	<i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn	cabacinha	folha/fruto	chá/suco	2
Anacardiaceae	<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	aroeira	folha	chá	2
Rutaceae	<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck	limão	folha	chá	2
Crassulaceae	<i>Bryophyllum calycinum</i> Salisb.	santa quitéria	folha	chá	2
NI	NI	garrafada	NI	suco	2
Bignoniaceae	<i>Arrabidaea chica</i> Verlot	pariri	folha	chá	2
Arecaceae	<i>Attalea speciosa</i> Mart. ex. Spreng.	babaçu	fruto	mingau	2
Lamiaceae	<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	boldo	folha	chá	1

NI: não informado

Tabela 1. Espécies vegetais empregadas para tratamento de câncer citadas pelos usuários selecionados dos serviços de saúde públicos para tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações. (cont.)

Família	Nome botânico	Nome popular	Parte usada	Modos de preparação	Nº de citações
Phyllanthaceae	<i>Phyllanthus niruri</i> L.	quebra pedra	folha	chá	1
Lamiaceae	<i>Ocimum basilicum</i> L.	alfavaca	folha	chá	1
Lythraceae	<i>Punica granatum</i> L.	romã	fruto	suco	1
Brassicaceae	<i>Brassica oleracea</i> L.	couve	folha	chá	1
Fabaceae	<i>Caesalpinia bonducella</i> (L.)	olho de gato	folha	chá	1
Malvaceae	<i>Plectranthus amboinicus</i> (L.) Spreng	malva-do-reino	folha	chá	1
Apiaceae	<i>Pimpinella anisum</i> L.	erva-doce	folha	chá	1
Verbenaceae	<i>Lippia alba</i> (Mill) N. E. Brown.	erva-cidreira	folha	chá	1
Rutaceae	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck.	laranja	fruto	chá	1
Solanaceae	<i>Solanum melongena</i> L.	berinjela	fruto	suco	1
Amaryllidaceae	<i>Allium sativum</i> L.	alho	bulbo	<i>in natura</i>	1
Dilleniaceae	<i>Davilla rugosa</i> Poiret.	cipó de condoé	raiz	chá	1
Asteraceae	<i>Taraxacum officinale</i> Weber ex F.H. Wigg.	dente-de-leão	folha	chá	1
Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.	gingibre	raiz	macerado	1
Asteraceae	<i>Artemisia absinthium</i> L.	losna	folha	chá	1
Celastraceae	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	espinheira-santa	folha	chá	1
Moraceae	<i>Morus rubra</i> L.	amora	folha	chá	1

NI: não informado

A Tabela 2 apresenta a distribuição das espécies vegetais referidas pelos entrevistados selecionados por nome botânico, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs).

Tabela 2. Relação das espécies vegetais empregadas terapeuticamente pelos usuários selecionados nos serviços de saúde públicos para tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil, distribuídas por nome botânico, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs)

Nome botânico	Frequência relativa de citação (FRC)	Valor de importância (IVs)	Valor de Consenso de Uso (UCs)
<i>Annona muricata</i> L.	0,31915	0,29787	0,64286
<i>Kalanchoe daigremontiana</i> (Raym.-Hamet & Perrier) A.Berger	0,22695	0,21986	0,45714
<i>Senna alexandrina</i> Mill.	0,09929	0,09220	0,20000
<i>Morinda citrifolia</i> L.	0,09220	0,09220	0,18571
<i>Dysphania ambrosioides</i> L. Mosyakin & Clemants	0,08511	0,07801	0,17143
<i>Abelmoschus esculentus</i> L. Moench	0,02128	0,02128	0,04286
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	0,02128	0,02128	0,04286
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	0,02128	0,01418	0,04286
<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel	0,02128	0,02128	0,04286
<i>Tabebuia impetiginosa</i> (Mart.) Standl	0,02128	0,00000	0,04286
<i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn	0,01418	0,01418	0,02857
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	0,01418	0,00709	0,02857
<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck	0,01418	0,00709	0,02857
<i>Bryophyllum calycinum</i> Salisb.	0,01418	0,01418	0,02857
NI	0,01418	0,01418	0,02857
<i>Arrabidaea chica</i> Verlot	0,01418	0,00709	0,02857
<i>Attalea speciosa</i> Mart. ex. Spreng.	0,01418	0,01418	0,02857
<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Phyllanthus niruri</i> L.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Ocimum basilicum</i> L.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Punica granatum</i> L.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Brassica oleracea</i> L.	0,00709	0,00000	0,01429
<i>Caesalpinia bonducella</i> (L.)	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Plectranthus amboinicus</i> (L.) Spreng	0,00709	0,00000	0,01429
<i>Pimpinella anisum</i> L.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Lippia alba</i> (Mill) N. E. Brown.	0,00709	0,00709	0,01429

NI: não informado

Tabela 2. Relação das espécies vegetais empregadas terapeuticamente pelos usuários selecionados nos serviços de saúde públicos para tratamento do câncer em São Luís, Maranhão, Brasil, distribuídas por nome botânico, parte usada, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs) (cont.)

Nome botânico	Frequência relativa de citação (FRC)	Valor de importância (IVs)	Valor de Consenso de Uso (UCs)
<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Solanum melongena</i> L.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Allium sativum</i> L.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Davilla rugosa</i> Poiret.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Taraxacum officinale</i> Weber ex F.H. Wigg.	0,00709	0,00000	0,01429
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.	0,00709	0,00000	0,01429
<i>Artemisia absinthium</i> L.	0,00709	0,00709	0,01429
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	0,00709	0,00000	0,01429
<i>Morus rubra</i> L.	0,00709	0,00709	0,01429

NI: não informado

Além do maior número de citações (tabela 1), as espécies *Annona muricata*, *Kalanchoe daigremontiana*, *Senna alexandrina*, *Morinda citrifolia* e *Dysphania ambrosioides* demonstram sua representatividade no uso do tratamento do câncer para a população em estudo, visto que obtiveram também os maiores índices nos cálculos de Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs) (tabela 2), que medem o grau de concordância entre os informantes para a importância e utilidade de cada espécie, respectivamente.

Apesar da ampla frequência, índices de Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso de algumas espécies vegetais, deve ser enfatizado que o uso popular tradicional não garante a uma espécie vegetal a ação farmacológica empiricamente atribuída; para tal comprovação são necessários estudos científicos, com delineamento experimental robusto, que avaliem seus constituintes químicos ativos e suas atividades biológicas. E mesmo que avaliações químicas e biológicas pré-clínicas *in vitro* e *in vivo* forneçam evidências que comprovem a ação terapêutica, a garantia de eficácia e segurança no tratamento de seres humano ainda é limitada, dada a escassez de ensaios clínicos. Isso pode ser constatado pelos Mapas de Evidências (Efetividade Clínica das Plantas Medicinais Brasileiras) publicados pelo Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSIN) e o Centro Latino-Americano

e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde da Organização Pan-Americana da Saúde (BIREME/OPAS/OMS) (BVS/MTCI, 2020).

Ainda na avaliação do uso empírico de plantas no tratamento do câncer, vale enfatizar os riscos do emprego de espécies vegetais dadas as evidências de possíveis interações medicamentosas com quimioterápicos já usualmente empregados como padrão ouro. Uma das consequências dessa interação seria alteração nas concentrações dos medicamentos no organismo, um problema bastante indesejável, principalmente, com agentes quimioterápicos que são dosados próximos aos seus níveis máximos toleráveis. Outro efeito possível, seria o aumento na depuração do fármaco citotóxico, provocando uma exposição subterapêutica ou aumentando as chances de desenvolvimento de resistência do tumor, interferindo diretamente no sucesso da terapia (FASINU; RAPP, 2019).

Assim, a caracterização do uso inadequado popular de plantas no tratamento do câncer, deve alertar para a conscientização do pleno exercício da Farmacovigilância em Fitoterapia; exigência essa já enfatizada por mais de uma década, em estudo de Silveira et al. (2008) quando o problema já era emergente; mas ainda incipiente no país e no mundo.

Potencial de atividade antitumoral das espécies vegetais

A espécie mais citada pelos entrevistados foi *Annona muricata* (família Annonaceae), conhecida popularmente como graviola. Estudos têm relatado que além de possuir uma potente atividade citotóxica, esse efeito pode ser classificado como seletivo (GEORGE et al., 2012); pois estudos *in vitro* com extratos demonstraram ser mais tóxicos para as linhagens de células tumorais do que as células normais (GEORGE et al., 2012; GAVAMUKULYA et al., 2014; CORIA-TÉLLEZ et al., 2018).

Entre as linhagens celulares tumorais alvo de testes *in vitro* com extratos de *Annona muricata* são destacadas as de câncer de mama, câncer cervical uterino, câncer de cólon, câncer de estômago, câncer pancreático, leucemias e tumor de Ehrlich (GAVAMUKULYA et al., 2017).

Diante dos resultados positivos em teste de avaliação de atividade tumoral, alguns mecanismos foram propostos para justificar tal ação farmacológica. Um deles estaria relacionado à capacidade de *Annona muricata* causar ruptura da membrana mitocondrial estagnando as células nas fases G₀/G₁ do ciclo celular, suprimindo a proliferação e migração de células cancerosas (PIEME et al., 2014; MOGHADAMTOUSI et al., 2015). Outro mecanismo

sugerido é indução de apoptose, via produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) ou regulação negativa de proteínas BCL-2, que possuem função anti-apoptótica, um mecanismo também descrito para acetogeninas isoladas (ASARE et al., 2014; PIEME et al., 2014). Outra via de indução de apoptose está ligada à cascata de caspases, como refere estudo de Chang; Wu (2001) demonstrando que anomuricina, uma acetogenina isolada de *Annona muricata* causa abertura dos poros de transição de permeabilidade mitocondrial e liberação de proteínas pró-apoptóticas, como o citocromo C, no citosol, resultando na formação do apoptossoma e na ativação da caspase 9 e caspase 3/7, que estão ligadas à via da morte mitocondrial. Segundo Torres et al. (2012) extratos de *Annona muricata* também são capazes de suprimir a fosforilação do moléculas-chave na proliferação e sobrevivência de células tumorais por mecanismo que provocam redução da captação de glicose e consequente diminuição na produção de ATP pelas mesmas.

Alguns estudos *in vivo* reforçam o potencial terapêutico de *Annona muricata* contra o câncer, comprovando que extratos de diferentes partes da planta, demonstram atividade antitumorigênica e antimetastática (DAI et al., 2011; TORRES et al., 2012; NAJMUDDIN et al., 2016); atividades também relatadas para acetogeninas isoladas da espécie (WANG et al., 2002; KO et al., 2011).

Apesar dos relatados ensaios experimentais pré-clínicos, há apenas um estudo de caso descrito na literatura em que uma paciente com diagnóstico de câncer de mama metastático com progressão mesmo com várias sessões de quimioterapia, se automedicou com dose oral diária de aproximadamente 30 mL de extrato aquoso de *Annona muricata* obtido por infusão; com referência dos autores, que as metástases permaneceram estáveis por 05 anos após o uso combinado da preparação com o medicamento comercial Xeloda (HANSRA et al., 2014). Mesmo com esse indício, não há evidências científicas suficientes que garantam seu uso de forma segura e eficaz, visto que alguns estudos já relataram possíveis efeitos tóxicos em células neuronais (HÖLLERHAGE et al., 2015), além de danos ao DNA induzido por mutagênese em testes *in vivo* em camundongos (ACÉSIO et al., 2017).

A segunda espécie em número de citações e valores de importância de acordo com os entrevistados desse estudo foi *Kalanchoe daigremontiana*, conhecida popularmente como aranto, representando herbácea suculenta da família Crassulaceae, encontrada em regiões tropicais e subtropicais e comumente cultivadas em jardins como planta ornamental (KOLODZIEJCZYK-CZEPAS et al., 2016; SALEEM, 2021).

Estudos *in vitro* comprovam diversas atividades biológicas para a espécie, entre elas a antioxidante e antitumoral (BOGUCKA-KOCKA et al., 2018; CHANAJ-KACZMAREK et al., 2019; SANTOS et al., 2019; FERNANDES et al., 2021). Essas atividades estão diretamente relacionadas à sua composição química bastante variada, com destaque às substâncias pertencentes às classes dos flavonoides, como kaempferol, quercetina e glicosídeos de miricetina, alcaloides, antocianinas, cumarinas, triterpenoides, fenantrenos, lipídeos, esteroides e ácidos graxos (EL-SHAMY et al., 2013; MILAD et al., 2014; STEFANOWICZ-HAJDUK et al., 2020); e também aos bufadienolídeos, que são compostos similares aos glicosídeos cardiotônicos e possuem algumas propriedades farmacológicas comprovadas como: anticancerígenas, antivirais, antimicrobianas, antioxidantes e cardiotônicos (SUPRATMAN et al., 2001; WU et al., 2006; KOŁODZIEJCZYK-CZEPAS; STOMACHAL, 2017; KOŁODZIEJCZYK-CZEPAS et al., 2018; STEFANOWICZ-HAJDUK et al., 2020).

Entretanto, estudos robustos de avaliação da ação citotóxica de *Kalanchoe daigremontiana* em linhagens celulares humanas são recentes e escassos na literatura. Alvarado-Palacios et al. (2015) avaliaram o efeito do extrato hidroetanólico de *Kalanchoe daigremontiana* bruto e nanoencapsulado em linhagem celular de câncer de mama (MDA-MB-231) e células normais (MCF 10A), comprovando que o extrato bruto apresenta citotoxicidade em ambas linhagens celulares, enquanto que o nanoencapsulado apresentou, além de melhores resultados, um efeito citotóxico seletivo, causando a morte apenas de células tumorais.

Outro estudo com testes em linhagem de células humanas cancerígenas, utilizou 04 (quatro) espécies vegetais do gênero *Kalanchoe* (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers., *Kalanchoe milloti* Raym.-Hamlet & H. Perrier, *Kalanchoe nyikae* Engl. e *Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamlet & H. Perrier), submetidas a extração por maceração utilizando etanol como solvente. A avaliação *in vitro* mostrou que extrato das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* foi a mais efetiva contra células T de leucemia linfoblástica aguda (J45.01); indicando, também, melhor atividade antioxidante, enquanto que *Kalanchoe pinnata* foi a única a apresentar citotoxicidade em células T normais (H-9) (BOGUCKA-KOCKA et al., 2018).

Trabalho realizado por Stefanowicz-Hajduk et al. (2020) avaliou o efeito citotóxico do extrato etanólico das folhas de *Kalanchoe daigremontiana*, de 02 (duas) frações (diclorometano e água) obtidas do mesmo extrato e 01 (um) bufadienolídeo isolado (bersaldegenina-1,3,5-ortoacetato) em 04 (quatro) linhagens de células de câncer humano: adenocarcinoma cervical (HeLa), mama (MCF-7), ovário (SKOV-3) e melanoma maligno (A375) e, também, em

queratinócitos não tumorais (HaCaT). Como resultado foi demonstrado que a fração aquosa não exerceu citotoxicidade em nenhum dos tipos de células, já a fração diclorometano e a bersaldegenina-1,3,5-ortoacetato apresentaram baixos valores de CI_{50} ($\leq 10 \mu\text{g/mL}$ e $< 1,5 \mu\text{g/mL}$, respectivamente), demonstrando exercerem efeito citotóxico em todas as linhagens celulares. Segundo os autores, supostos mecanismos de ação estariam relacionados ao aumento de Ca^{+} intracelular e parada da divisão celular na fase G2.

Embora não existam dados sobre obtenção e utilização tradicional de preparações a base de *Kalanchoe daigremontiana* ricas em bufadienolídeos, vale ressaltar que a fração diclorometano e a bersaldegenina-1,3,5-ortoacetato também demonstraram toxicidade em células normais; logo, o uso descontrolado, sem padronização do modo de preparação e dosagem, de extratos dessa espécie vegetal pode ser associado a possíveis efeitos colaterais perigosos, especialmente relacionados a cardiotoxicidade devido ao seu estreito índice terapêutico (PUSCHETT et al., 2010; STEFANOWICZ-HAJDUK et al., 2020).

É necessário portanto, investir em estudos que avaliem melhor a eficácia e segurança de extratos aquoso, forma mais utilizada popularmente, visto que devido à sua propriedade hidrofóbica, o teor de bufadienolídeos nessas preparações tende a ser menor que em extratos etanólicos (STEFANOWICZ-HAJDUK et al., 2020).

Na sequência de maiores números de citações e valores de importância temos a espécie *Senna alexandrina*, conhecida popularmente como sene, representando arbusto da família Fabaceae, originário no norte e nordeste da África (NEVES et al., 2017). Suas folhas são compostas por flavonoides, saponinas, compostos fenólicos, taninos e glicosídeos antraquinônicos, com destaque para os senosídeos A e B (BALASANKAR et al., 2013; NAJAH et al., 2019). A esses dois últimos compostos são atribuídas as atividades farmacológicas descritas para a espécie, principalmente devido a sua parte aglicona (LEELAVATHI; UDAYASRI, 2018).

Estudos detalhados que indiquem ação anticancerígena para esta espécie são bastante escassos. Na tentativa de demonstrar esse potencial farmacológico, Ahmed et al. (2016) investigaram composição química, atividade antioxidante e citotóxica de *Senna alexandrina*; evidenciando por cromatografia líquida (HPLC-MS) dos extratos etanólico e acetato de etila, a presença de três compostos bioativos (quercimeritrina, scutellareina e rutina); bem como o potencial antioxidante através do teste de eliminação de radicais livres DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila). Na avaliação da atividade anticancerígena foram empregadas linhagens

celulares Hep2, HeLa, MCF-7 e HCEC normais; apesar de o extrato etanólico ter apresentado valor de CI_{50} de 7,28 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ contra células Hep2, valor este, superior ao do controle positivo (taxol) que foi de 3,97 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, o mesmo provocou a morte das linhagens celulares HeLa com CI_{50} de 5,45 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, inferior ao taxol (6,07 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$). Enquanto isso, o extrato metanólico obteve CI_{50} de 4 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ contra células MCF-7, valor também inferior ao controle positivo (tamoxifeno) que foi de 6,4 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. Além disso, a citotoxicidade contra a linhagem celular normal (HCEC) revelou possível ação seletiva dos extratos da espécie, com 100% de viabilidade celular nas diferentes concentrações testadas.

Fundamentado em evidências de estudos anteriores, tais como: *a)* flavonoides isolados possuem atividade antioxidante significativas contra o estresse oxidativo (YOKOZAWA et al., 1998; SIRAICHI et al., 2013), propriedade está relacionada ao potencial anticancerígeno desses metabólitos (BATRA; SHARMA, 2013); *b)* scutellareína, possui potencial atividade anticancerígena pois suprimiu significativamente a proliferação de células de fibrossarcoma humano (HT1080) através da indução de apoptose (DIDEM et al., 2010; XIUJUAN et al., 2015); *c)* a rutina foi relatada como agente anticancerígeno por induzir apoptose e parada do ciclo celular em células de leucemia em murinos (WEHI-3) (LIN et al., 2012) e em células de câncer de mama (MDA-MB-231) (ALIYE et al., 2014); os autores indicam que a possível atividade anticancerígena de *Senna alexandrina* se justificaria pela presença desses flavonoides encontrados em seus extratos (AHMED et al., 2016).

Apesar desses resultados promissores, a ausência de estudos clínicos e de ensaios de toxicidade reforçam a preocupação na utilização da espécie para fins terapêuticos.

Outra espécie bastante citada pelos entrevistados foi *Morinda citrifolia*, planta frutífera, nativa do sudeste asiático, pertencente à família Rubiaceae, conhecida popularmente como noni (NERURKAR et al., 2015). Nos últimos anos, seu uso popular foi bastante difundido, principalmente como recurso terapêutico e alimento funcional (VASCONCELOS et al., 2021).

Possui alto valor nutricional e aproximadamente duzentos compostos fitoquímicos com propriedades bioativas identificados e isolados de diferentes partes da planta (INADA et al., 2017; SHALAN et al., 2017a). Entre os metabólitos secundários presentes em *Morinda citrifolia* estão relatados: ácidos, álcoois, fenóis, sacarídeos, antraquinonas, carotenoides, ésteres, triterpenos, flavonoides, glicosídeos, lactonas, cetonas, lignanas, nucleosídeos, esteróis, entre outros (SAMINATHAN et al., 2013; ABOU ASSI et al., 2017).

Os compostos fenólicos, principalmente a antraquinona damnacanthal, a cumarina escopoletina e os flavonoides rutina e quercetina, são apontados como os principais compostos bioativos da espécie (CHAN-BLANCO et al., 2006).

O aumento de relatos de utilização popular de *Morinda citrifolia* como suplemento alimentar por pacientes em tratamento de variados tipos de câncer (Torres et al., 2017) tem estimulado a pesquisa científica sobre as propriedades antitumorais da espécie. Alguns estudos *in vitro* comprovam o potencial anticâncer do extrato dos frutos de *Morinda citrifolia* por diferentes mecanismos. Segundo Hornick et al. (2003) e Jang (2012) a ação pode ser explicada pela atividade antiangiogênica da espécie, enquanto que Boontha et al. (2018) demonstraram efeitos de citotoxicidade e supressão da migração celular contra linhagem de câncer de mama (MCF-7).

Quando avaliada em testes *in vivo*, principalmente frente tumores ascíticos de Ehrlich em camundongos, foram verificados efeitos significativos com a administração oral do extrato dos frutos, com redução do volume tumoral, do peso corporal e na contagem de células viáveis, assim como aumento no tempo médio de sobrevivência dos animais (FURUSAWA et al., 2003; TASKIN et al., 2009; ALI et al., 2018).

As atividades antiproliferativas dos principais compostos bioativos encontrados em *Morinda citrifolia* também foram comprovadas; como a ação da escopoletina contra células de câncer de próstata humano (LIU et al., 2001) e na antineovascularização em tumor colorretal, (TABANA et al., 2016); bem como da antraquinona damnacanthal que aparenta apresentar atividade anticancerígena por diferentes mecanismos de ação *in vitro* e *in vivo*, como inibição do ciclo celular e indução de apoptose verificadas em células de câncer bucal e de mama (AZIZ et al., 2014; SHAGHAYEGH et al., 2016), inibição da expressão de ciclinas D1 (SUKAMPORN et al., 2016) e de algumas tirosinas quinases relacionadas com a angiogênese (GARCÍA-VILAS et al., 2017).

Mas, apesar da possível eficácia descrita por esses estudos, os parâmetros de segurança ainda precisam ser mais detalhadamente investigados.

Nesse sentido, estudo desenvolvido por Shalan et al. (2017b) demonstrou toxicidade crônica induzida pelo consumo de extrato aquoso dos frutos de *Morinda citrifolia* administrado em ratas (1 a 2 mg/mL) durante 06 meses; comprovando que quando comparados ao grupo controle tratado com água destilada, houve diminuição no ganho de peso corporal após o primeiro mês, redução no peso do fígado e ocorrência de dois óbitos. Nos animais tratados com

2 mg/mL do extrato foram verificadas mudanças significativas em biomarcadores de dano tecidual, como aspartato aminotransferase e albumina, que podem indicar, respectivamente, lesão hepática e renal. A dosagem utilizada nesse estudo é equivalente a cerca de 0,5 a 1 g para um corpo humano pesando aproximadamente 60 kg, assumindo-se que para isso fossem consumidos dois litros de chá diariamente (SHALAN et al., 2017b).

A partir desse resultado e diante de alguns relatos que indicam o potencial hepatotóxico da espécie, a partir de sintomas característicos de quadro de hepatite após o consumo do suco dos frutos (STADLBAUER et al., 2005; WEST, 2006); bem como as evidências das alterações bioquímicas em marcadores importantes como as transaminases AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) e GGT (gama glutamil transpeptidase) (ANDRADA et al., 2007; BARBOSA et al., 2017), reforça-se a necessidade de maior investigação, principalmente através de estudos de atividade biológica e efeitos tóxicos.

É importante ressaltar que, diante do aumento no consumo popular e constantes relatos de toxicidade, está proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), desde 2007, no Brasil, a comercialização de produtos contendo noni (BRASIL, 2007). Em 2004, a *Food and Drug Administration* (FDA) já alertava nos Estados Unidos sobre propagandas com testemunhos curativos do suco de noni sem evidências científicas, não aprovando sua utilização terapêutica. Na União Europeia, o suco do noni está registrado como suplemento alimentar, sendo proibidos a propaganda e o comércio da espécie com finalidades medicinais (MOTTA, 2015).

Ainda como espécie amplamente referida de uso na amostra em estudo, merece destaque *Dysphania ambrosioides* (família Amaranthaceae), anteriormente denominada *Chenopodium ambrosioides* L., conhecida como mastruz, representando arbusto perene, com forte odor aromático, amplamente distribuído na África Ocidental, e de fácil adaptação aos mais variados tipos de solos, principalmente em áreas de clima subtropical (KUETE, 2014; SILVA et al., 2021). Segundo a OMS está entre as plantas mais utilizadas terapêuticamente no mundo, com destaque ao uso das folhas e sementes (SÁ et al., 2016).

Mais de trezentos compostos já foram identificados em extratos e frações da espécie, principalmente os presentes no óleo essencial. As classes mais referidas foram os monoterpenos seguidos de flavonóides glicosídeos, sesquiterpenos, ésteres, hidrocarbonetos alifáticos e ácidos aromáticos e carboidratos (KASALI et al., 2021). Entre os monoterpenos, destacam-se o α e β -terpineno (RUDBACK et al., 2012; PEREIRA-DE-MORAIS et al., 2020) e o ascaridol

(OKUYAMA et al., 1993; YANG et al., 2016), e entre os flavonoides, o kaempferol (GHAREEB et al., 2016; SHAH; KHAN, 2017).

Entre os testes para avaliação da ação anticancerígena da espécie, destacam-se os estudos *in vitro*, tendo como alvos principais as linhagens células de leucemias e linfomas. Estudo de Degenhardt et al. (2016) avaliou o potencial citotóxico dos óleos essenciais e do extrato etanólico das folhas de *Dysphania ambrosioides* (*C. ambrosioides*) e suas frações, em células de leucemia mieloide (K562), leucemia linfocítica B aguda (NALM6 e B15) e linfoma de Burkitt (células RAJI); com ênfase ao baixo valor de CI_{50} do óleo essencial (1 mg/mL) em células RAJI, quando comparado a doxorrubicina (controle positivo) (CI_{50} : 13,2 mg/mL); bem como da fração diclorometano e do extrato etanólico (CI_{50} : 34 e 47 mg/mL) em células K562, também comparadas a doxorrubicina (CI_{50} : 62,5 mg/mL).

Apesar das folhas serem mais constantemente alvo dos estudos de avaliação farmacológica com a espécie, estudo de Knauth et al. (2018) verificou que, ao contrário dos resultados obtidos com outras espécies vegetais selecionadas, o extrato metanólico dos frutos *C. ambrosioides* demonstrou ter maior potencial citotóxico (CI_{50} : $45 \pm 7 \mu\text{g/mL}$) contra células de adenocarcinoma de cólon humano (Caco-2) quando comparado ao extrato das folhas (CI_{50} : $563 \pm 66 \mu\text{g/mL}$).

Outros mecanismos que podem estar envolvidos na ação antitumoral dos óleos essenciais da espécie são: a inibição da proliferação celular, interrupção da divisão celular na fase G0/G1 e indução de apoptose dependente de caspase, como verificado por Wang et al. (2016) em células de câncer de fígado humano (SMMC-7721).

Alguns autores sugerem que a ação citotóxica de *Dysphania ambrosioides* está diretamente relacionada ao ascaridol, um de seus componentes majoritários (DEGENHARDT et al., 2016). Um dos primeiros estudos a demonstrar a importância desse composto como potencial agente anticancerígeno foi realizado por Efferth et al. (2002) que comprovaram a atividade citotóxica do ascaridol isolado dos óleos essenciais da espécie frente cepas de diferentes linhagens tumorais, células T de leucemia linfoblástica humana (CCRF-CEM), células de leucemia promielocítica (HL60) e células de câncer de mama (MDA MB-231).

Estudos de investigação de toxicidade aguda e subcrônica de *D. ambrosioides*, evidenciaram que, em geral, os extratos das folhas não provocam mortalidade, nem alterações significativas em órgãos vitais, apesar de doses elevadas provocarem mudanças em alguns marcadores bioquímicos como transaminases e albumina sérica (PEREIRA et al., 2010; DA

SILVA et al., 2014). Em contrapartida, outros estudos demonstraram que preparações aquosas (decoção e infusão), semelhantes às utilizadas popularmente, podem provocar danos genéticos, como surgimento de aberrações cromossômicas, troca de cromátides irmãs e redução de índices mitóticos, o que sugere possíveis interações dos princípios ativos dos extratos aquosos da espécie com o DNA (GADANO et al., 2002; 2006).

Além das avaliações de atividade farmacológica e efeitos tóxicos de espécies vegetais e seus derivados, são necessárias investigações detalhadas sobre possíveis interações com os medicamentos sintéticos da terapêutica convencional.

Sabe-se que a maioria das interações entre plantas e drogas são de mecanismo farmacocinético, provocadas pela indução ou inibição de enzimas metabolizadoras e proteínas de transporte, como a citocromo P450 e as enzimas CYP, que estão diretamente ligadas ao metabolismo dos fármacos antineoplásicos. Estudos demonstram que classes de compostos ativos de diferentes espécies vegetais são capazes de interferir no metabolismo dessas enzimas prejudicando o tratamento de pacientes oncológicos (MEIJERMAN et al., 2006; GAUI, 2010; FASINU; RAPP, 2019).

O manejo farmacológico curativo ou preventivo, a base de produtos sintéticos ou naturais, obrigatoriamente deve ser alicerçado na certificação dos parâmetros de eficácia, segurança e qualidade. Nesse sentido, na análise dos estudos já desenvolvidos com as espécies referidas, merece destaque algumas limitações e restrições, como: falta de padronização do material vegetal, incluindo a qualidade e natureza do material e suas preparações derivadas; uso de diferentes partes vegetais; emprego de diferentes métodos de extração e suas variáveis; lacunas na elucidação do mecanismo de ação e dos compostos ativos e escassez de ensaios clínicos e de toxicidade.

Nesse sentido, apesar de estudos pré clínico com as espécies mais referidas de uso popular na amostra apresentarem potencial como fonte de compostos bioativos com ação antitumoral, estudos adicionais robustos e detalhados são necessários para promover utilização terapêutica com garantia de segurança e eficácia aos usuários.

Conclusão

Os dados desse estudo permitem constatar que a Etnofarmacologia é imprescindível na Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novos bioprodutos, não só como estratégia essencial no difícil processo de seleção de espécies vegetais para estudos de validação; bem como para

nortear ações efetivas, na perspectiva real de minimizar riscos e perigos associados ao uso irracional de plantas para fins medicinais.

É importante frisar que os profissionais de saúde devem sempre se basear em evidências clínicas em suas prescrições e somente indicar plantas validadas cientificamente, tendo por bases suas monografias e compêndios farmacopeicos, reconhecidos pelos órgãos sanitários competentes.

Fica evidente, assim, a necessidade de priorizar medidas, no âmbito da Farmacovigilância, tanto no setor público como no setor privado, no sentido de conscientizar a população sobre a importância do uso racional das práticas alternativas e complementares, principalmente quanto à utilização de plantas e seus produtos derivados, e em especial, quando trata-se de doenças, distúrbios ou condições consideradas graves.

Referências

- Abou Assi R., Darwis Y., Abdulbaqi I. M., Khan A. A., Vuanghao L., Laghari M. H. 2017. *Morinda citrifolia* (noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(5): 691-707.
- Abubakar I. B., Ukwuani-Kwaja A. N., Garba A. D., Singh D., Malami I., Salihu T. S. Muhammad A., Yahaya Y., Sule S. M., Ahmed S. J. 2020. Ethnobotanical study of medicinal plants used for cancer treatment in Kebbi state, North-west Nigeri, *Acta Ecologica Sinica*, 40(4): 306-314.
- Acésio N. O., Carrijo G. S., Batista T. H., Damasceno J. L., Côrrea M. B., Tozatti M. G., Cunha W. R., Tavares D. C. 2017. Assessment of the antioxidant, cytotoxic, and genotoxic potential of the *Annona muricata* leaves and their influence on genomic stability. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 80(23-24): 1290-1300.
- Ahmed S. I., Hayat M. Q., Tahir M., Mansoor Q., Ismail M., Keck K., Bates R. B. 2016. Pharmacologically active flavonoids from the anticancer, antioxidant and antimicrobial extracts of *Cassia angustifolia* Vahl. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(460): 1-9.
- Albuquerque U. P., Lucena R. F. P., Cunha L. V. F. C. 2010. Métodos e técnicas na pesquisa etnobiológica e etnoecológica. Recife: NUPEEA. 558p.
- Albuquerque U. P., Medeiros P. M., Ramos M. A., Ferreira Júnior W. S., Nascimento A. L.B., Avilez W. M. T., Melo J. G. 2014. Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants? *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 24(2): 110-115.
- Ali M., Mruthunjaya K., Nandini C., Nabeel M., Anjali R., Manjula S. N. 2018. Evaluation of beneficial effects of *Morinda citrifolia* L. in presence of cisplatin on ehrlich's ascites carcinoma bearing mice. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(1): 305-312.

- Aliye A. P., Iryna S. M., Yusuf C. G., Kadir B., Mevzule Y., Sundas F., Ammad A. F. 2014. Rutin mediated targeting of signaling machinery in cancer cells. *Cancer Cell International*, 14(124): 1-5.
- Alvarado-Palacios Q. G., San Martin-Martinez E., Gomez-Garcia C., Estanislao-Gomez C. C., Casañas-Pimentel R. 2015. Nanoencapsulation of the Aranto (*Kalanchoe daigremontiana*) aquoethanolic extract by nanospray dryer and its selective effect on breast cancer cell line. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 7: 888-895.
- Alvarez L. D. G., Lacerda Y. E. C., Sousa A. K. F., Brito B. S., Santos M. G., Melo N. F. R. 2021. Potencial farmacológico de produtos naturais para o tratamento do câncer. *Infarma: Ciências Farmacêuticas*, 33(1): 31-40.
- Amaral R. G., Santos S. A., Andrade L. N., Santos E. W. P., Lima F. C., Barbosa T. C., Severino P., Carvalho A. A. 2019. Contribuição dos produtos naturais para o desenvolvimento de tratamentos para o câncer. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit*, 5(2): 119-134.
- Andrada J. M. L. P., Castilha S. L., Olvera M. D. F., Vidal A. A. 2007. Hepatotoxicidad grave asociada al consumo de Noni (*Morinda citrifolia*). *Revista Espanhola de Enfermidades Digestivas*. Madrid, 99(3): 173-181.
- Asare G., Afriyie D., Ngala R., Abutiati H., Doku D., Mahmood S., Rahman H. 2014. Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes. *Integrative Cancer Therapies*, 14 (1): 65-74.
- Aziz M. Y., Omar A. R., Subramani T., Yeap S. K., Ho W. Y., Ismail N. H. 2014. Damnacanthal is a potent inducer of apoptosis with anticancer activity by stimulating p53 and p21 genes in MCF-7 breast cancer cells. *Oncology Letters*, 7: 1479-1484.
- Balasanekar D., Vanilarasu K., Preetha P. S., Rajeswari S. Umadevi M., Bhowmik D. 2013. Senna - A Medical Miracle Plant. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 1(3): 41-47.
- Barbosa A. F., Costa I. C. M., Zucolotto S. M., Giordani R. B. 2017. *Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o uso do noni. *Revista Fitos*, 11(2): 119-249.
- Batra P., Sharma A. K. 2013. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *3 Biotech*, 3: 439-459.
- Bogucka-Kocka A., Zidorn C., Kasprzycka M., Szymczak G., Szewczyk K. 2018. Phenolic acid content, antioxidant and cytotoxic activities of four *Kalanchoe* species. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25: 622-630.
- Bonneau N., Cynober T., Jullian J. C. Champy P. H. 2017. qNMR Quantification of Annonaceous Acetogenins in Crude Extracts of *Annona muricata* L. Fruit Pulp. *Phytochemical Analysis*, 28(4): 251-256.
- Boontha S., Kaewjaiboon N., Rattanatanyapat P., Nanto W., Taolam S., Buranrat B., Pitaksuteepong T. 2018. Cytotoxicity and cell migration suppression by noni fruit extract on Michigan Cancer Foundation-7 human breast cancer cells and development of topical microemulsions. *Pharmacognosy Magazine*, 14(59): 499-506.
- Borges R. A. M., Oliveira V. B. 2015. Riscos associados ao uso de plantas medicinais durante o período da gestação: uma revisão. *Revista UNIANDRADE*, 16(2): 101-108.

- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2007. Informa Técnico nº 25, de 29 de maio de 2007. Esclarecimentos sobre as avaliações de segurança realizadas de produtos contendo *Morinda citrifolia*, também conhecida como noni. DOU.
- BVS MTCI Américas. 2020. Mapas de Evidência. BIREME/OPAS/OMS. Disponível em: <https://mtci.bvsalud.org/pt/mapas-de-evidencia-2/> Acesso em: 25 mai 2022.
- Byg A., Balslev H. 2001. Diversity and use of palms in Zahamena, eastern Madagascar. *Biodiversity and Conservation*, 10: 951-970.
- Castro M. R., Figueiredo F. F. 2019. Saberes tradicionais, biodiversidade, práticas integrativas e complementares: o uso de plantas medicinais no SUS. *Hygeia*, 15(31): 56-70.
- Chanaj-Kaczmarek J., Ulikowska M., Dudek-Makuch M. 2019. Investigation on biological activity of the juice from leaves of *Kalanchoe daigremontiana*. *Journal of Environmental Sciences*, 20: 3-9.
- Chan-Blanco Y., Vaillant F., Mercedes Perez A., Reynes M., Brillouet J. M., Brat P. 2006. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19(6-7): 645-654.
- Chang F. R., Wu Y. C., 2001. Novel cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *Journal of Natural Products*, 64: 925-931.
- Coria-Téllez A., Montalvo-Gonzalez E., Yahia E., Obledo-Vázquez E. 2018. *Annona muricata*: a comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 11: 662-691.
- Correia B. C., Trindade J. K., Almeida A. B. 2019. Fatores correlacionados à automedicação entre os jovens e adultos - uma revisão integrativa da literatura. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, 2: 57-61.
- Costa T. C., Lopes M., Anjos A. C. Y., Zago M. M. F. 2015. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: an integrative review of the literature. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 49(2): 0335-0345.
- Coutinho D. M., Amaral F. M. M., Luz T. R. A., Brito M. C. A., Almeida J. S., Pimentel K. B. A., Silva M. V. S. 2020. Prescrição em fitoterapia: orientações para profissionais da área de saúde visando o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Ciências da Saúde: Avanços Recentes e Necessidades Sociais* 2. 2. ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 1: 219-252.
- Da Silva M. G. C., Amorim R. N. L., Câmara C. C., Fontenele Neto J. D., Soto-Blanco B. 2014. Acute and sub-chronic toxicity of aqueous extracts of *Chenopodium ambrosioides* leaves in rats. *Journal of Medicinal Food*, 17: 979-984.
- Dai Y., Hogan S., Schmelz E. M., Ju, Y. H., Canning C., Zhou K., 2011. Selective growth Inhibition of human breast cancer cells by graviola fruit extract in vitro and in vivo involving downregulation of EGFR expression. *Nutrition and Cancer.*, 63: 795-801.
- De Souza K., Tchacondo T., Djikpo Tchibozo M. A., Abdoul-Rahaman S., Anani K., Koudouvo K., Batawila K., Agbonon A., Simpore J., De Souza, C., 2011. Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus and hypertension in the Central Region of Togo. *Pharmaceutical Biology*, 49: 1286-1297.

- Degenhardt R. T., Farias I. V., Grassi L. T., Franchi G. C., Nowill A. E., Bittencourt C. M., Wagner T. M., de Souza M. M., Cruz A. B., Malheiros A. 2016. Characterization and evaluation of the cytotoxic potential of the essential oil of *Chenopodium ambrosioides*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 26: 56-61.
- Didem D. O., Berrin O., Selda O., Fatma E. 2010. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids. *Microbiology Research*, 165: 496-504.
- Dutra V. C. 2011. Dossiê Técnico: identificação de plantas medicinais. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro – REDETEC. Rio de Janeiro: Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas.
- Efferth T., Olbrich A., Sauerbrey A., Ross D. D., Gebhart E., Neugebauer M., 2002. Activity of ascaridol from the anthelmintic herb *Chenopodium anthelminticum* L. against sensitive and multidrug-resistant tumor cells. *Anticancer Research*, 22: 4221-4224.
- El-Shamy A., Fathy F. I., Abdel-Rahman E. H., Sabry M. M. 2013. Phytochemical, biological and botanical studies of *Kalanchoe blossfeldiana* Poelln. *International Journal of Pharmacy*, 104: 189-205.
- Farmacopeia Brasileira, 2019. 6.ed. Brasília: Anvisa.
- Fasinu P. S., Rapp G. K. 2019. Herbal interaction with chemotherapeutic drugs - a focus on clinically significant findings. *Frontiers in Oncology*, 9: 1-10.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D. M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. 2021. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4): 778-789.
- Fernandes J. M., Ortiz S., Padilha M., Tavares R., Mandova T., Rodrigues D., Araújo E. L., Andrade A. W., Michel S., Grougnet R., Zucolotto S. M. 2021. *Bryophyllum pinnatum* markers: CPC isolation, simultaneous quantification by a validated UPLC-DAD method and biological evaluations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 193(113682).
- Ferreira T. T. D. 2018. Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais empregadas em crianças no município de São Luís, Maranhão, Brasil. 123f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.
- Furusawa E., Hirazumi A., Story S., Jensen J. 2003. Antitumor potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) on sarcoma 180 ascites tumor in mice. *Phytotherapy Research*, 17(10): 1158-1164.
- Gadano A., Gurni A., Carballo M. A. 2006. Argentine folk medicine: genotoxic effects of *Chenopodiaceae* family. *Journal of Ethnopharmacology*, 103: 246-251.
- Gadano A., Gurni A., López P., Ferraro G., Carballo M. 2002. In vitro genotoxic evaluation of the medicinal plant *Chenopodium ambrosioides* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 11-16.
- García-Vilas J. A., Quesada A. R., Medina M. A. 2017. The noni anthraquinone damnacanthal is a multi-kinase inhibitor with potent anti-angiogenic effects. *Cancer Letters*, 385: 1-11.
- Gauí M. F. D. 2010. Interações Medicamentosas no Paciente Oncológico. *Revista Onco&*, 1: 19-23.
- Gavamukulya Y., Abou-Elella F., Wamunyokoli F., El-Shemy H. A. 2014. Phytochemical

- screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7: 355-363.
- Gavamukulya Y., Wamunyokoli F., El-Shemy H. A. 2017. *Annona muricata*: is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(9): 835-848.
- Ge C., Li R., Song X., Qin S. 2017. Advances in evidence-based cancer adoptive cell therapy. *Chinese Clinical Oncology*, 6(2): 1-18.
- George V. C., Kumar D. R., Rajkumar V., Suresh P. K., Ashok K., 2012. Quantitative assessment of the relative antineoplastic potential of the n-butanolic leaf extract of *Annona muricata* Linn. In normal and immortalized human cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13: 699-704.
- Ghareeb M. A., Saad A. M., Abdou A. M., Refahy L. A. G., Ahmed W. S. 2016. A new kaempferol glycoside with antioxidant activity from *Chenopodium ambrosioides* growing in Egypt. *Oriental Journal of Chemistry*, 32: 3053-3061.
- Godinho J. W. L. S. 2017. Estudo de validação de *Attalea speciosa* Mart. ex. Spreng.: aspectos da etnofarmacologia e química. 132 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.
- Hansra D. M., Silva O., Mehta A., Ahn E. 2014. Patient with metastatic breast cancer achieves stable disease for 5 years on graviola and Xeloda after progressing on multiple lines of therapy. *Breast Cancer Research*, 3(3): 84-87.
- Hedvat M., 2012. Selected Approaches for Rational Drug Design and High Throughput Screening to Identify Anti-Cancer Molecules, Anti-Cancer Agents. *Medicinal Chemistry*, 12(9): 1143-1155.
- Hollerhage M., Rosler T. W., Berjas M., Luo R., Tran K., Richards K. M., Sabaa-Srur A. U., Maia J. G. S., De Moraes M. R., Godoy H. T. Hoglinger G. U., Smith, R. E. 2015. Neurotoxicity of Dietary Supplements from Annonaceae Species. *International Journal of Toxicology*, 34(6): 543-550.
- Hornick C. A., Myers A., Sadowska-Krowicka H., Anthony C. T., Woltering E. A. 2003. Inhibition of angiogenic initiation and disruption of newly established human vascular networks by juice from *Morinda citrifolia* (noni). *Angiogenesis*, 6(2): 143-149.
- Inada A. C., Figueiredo P. S., dos Santos-Eichler R. A., Freitas K. C., Hiane, P. A., Castro A. P., Guimarães R. C. A. 2017. *Morinda citrifolia* Linn. (noni) and its potential in obesity-related metabolic dysfunction. *Nutrients*, 9(6): 1-29.
- INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). 2020. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde.
- Jang B. C. 2012. The fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) downregulates HIF-1 α protein expression through inhibition of PKB, ERK-1/2, JNK-1 and S6 in manganese-stimulated A549 human lung cancer cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 29(3): 499-504.
- Kasali1 F. M., Tusiimire J., Kadima J. M., Agaba A. G. 2021. Ethnomedical uses, chemical constituents and evidence-based pharmacological properties of *Chenopodium*

- ambrosioides* L.: extensive overview. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(153): 1-36.
- Knauth P., Acevedo-Hernández G. J., Cano M. E., Gutiérrez-Lomelí M., López Z. 2018. In vitro bioactivity of methanolic extracts from *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Schiede ex Standl., *Chenopodium ambrosioides* L., *Cirsium mexicanum* DC., *Eryngium carlinae* F. Delaroche, and *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth. used in traditional medicine in Mexico. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2018(3610364): 1-11.
- Ko Y. M., Wu T. Y., Wu Y. C., Chang F. R., Guh J. Y., Chuang L. Y. 2011. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 137: 1283-1290.
- Kolodziejczyk-Czepas J., Nowak P., Wachowicz B., Piechocka J., Głowacki R., Moniuszko-Szajwaj B., Stochmal A. 2016. Antioxidant efficacy of *Kalanchoe daigremontiana* bufadienolide-rich fraction in blood plasma in vitro. *Pharmaceutical Biology*, 54: 3182–3188.
- Kolodziejczyk-Czepas J., Pasiński B., Ponczek M. B., Moniuszko-Szajwaj B., Kowalczyk M., Pecio Ł., Nowak P., Stochmal A. 2018. Bufadienolides from *Kalanchoe daigremontiana* modulate the enzymatic activity of plasmin - *in vitro* and *in silico* analyses. *International Journal of Biological Macromolecules*, 120: 1591-1600.
- Kolodziejczyk-Czepas J., Stochmal A. 2017. Bufadienolides of *Kalanchoe* species: an overview of chemical structure, biological activity and prospects for pharmacological use. *Phytochemistry Reviews*, 16: 1155-1171.
- Kuete V. 2014. Physical, hematological, and histopathological signs of toxicity induced by African medicinal plants. In: *Toxicological survey of African medicinal plants*. Elsevier, 2014: 635-657.
- Leelavathi V., Udayasri P. 2018. Qualitative and Quantitative Analytical Studies for the Screening of Phytochemicals from the Leaf Extracts of *Senna alexandrina* Mill. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(8): 210-215.
- Lima J. F., Ceolin S., Pinto B. K., Zilmmmer J. G. V., Muniz R. M., Schwartz E. 2015. Uso de terapias integrativas e complementares por pacientes em quimioterapia. *Avances en Enfermería*, (3): 372-380.
- Lima W. G., Cardoso B. G., Simião D. C., Amorim J. M., Silva C. A., Brito J. C. M. 2020. Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-CoV-2): um problema emergente. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 2(3): 42-58.
- Lin J. P., Yang J. S., Lin J. J., Lai K. C., Lu H. F., Ma C. Y., Sai-Chuen W. R., Wu K. C., Chueh F. S., Gibson W. W., Chung J. G. 2012. Rutin inhibits human leukemia tumor growth in a murine xenograft model in vivo. *Environmental Toxicology*, 27: 480-484.
- Liporacci H. S. N., Simão D. G. 2013. Ethnobotanical survey of medicinal plants from home gardens of Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. *Brazilian Journal of Medicinal Plants*, 15: 529-540.
- Liu X. L., Zhang L., Fu X. L., Chen K., Qian B. C. 2001. Effect of scopoletin on PC3 cell proliferation and apoptosis. *Acta Pharmacologica*, 22(10): 929-933.
- Lopes A., Chammass R., Iyeyasu H. 2013. *Oncologia para a Graduação*. 3.ed. São Paulo: Lemar.

- Lorenzi H., Matos F. J. A. 2002. Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas. Nova Odessa: Plantarum.
- Luo L., Jiang J., Wang C., Fitzgerald M., Hu W., Zhou Y., Zhang H., Chen S. 2020. Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(7): 1192-1204.
- Macêdo S., Ribeiro D. A., De Almeida Souza M. M. 2013. Uso de plantas medicinais cultivadas em uma área de caatinga em Assaré - Ceará. *Cadernos de Cultura e Ciência*, 12: 36-45.
- Martins M. C., Garlet T. M. B. 2016. Developing and disseminating knowledge on medicinal plants. *Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental*, 20(1): 438-448.
- Meijerman I., Beijnen J. H., Schellens J. H. M. 2006. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *The Oncologist*, 11: 742-752.
- Milad R., El-Ahmady S., Singab A. N. 2014. Genus *Kalanchoe* (Crassulaceae): a review of its ethnomedicinal, botanical, chemical and pharmacological properties. *European Journal of Medicinal Plants*., 4: 86-104.
- Mishra S., Ahmad S., Kumar N., Sharma B. K. 2013. *Annona muricata* (the cancer killer): A review. *Global Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2: 1613-1618.
- Moghadamtousi S. Z., Fadaeinasab M., Nikzad S., Mohan G., 2015. *Annona muricata* (Annonaceae): a review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015: 15625-15658.
- Motta T. C. A. 2015. Vigilância Sanitária Estadual alerta sobre os riscos do consumo da planta Noni. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/vigilancia-sanitaria-estadual-alerta-sobre-os-riscos-do-consumo-da-planta-noni>. Acesso em: 20 set 2021.
- Najah Z., Awad M., Ishawish M. 2019. Phytochemical screening, analytical profile and green synthesis of silver nanoparticles of *Senna alexandrina* Mill. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 6(12): 47-53.
- Najmuddin S. U. F. S., Romli M. F., Hamid M., Alitheen N. B., Abd Rahman N. M. A. N. 2016. Anti-cancer effect of *Annona muricata* Linn leaves crude extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(311): 1-20.
- Nascimento Júnior B. J., Tinel, L. O., Silva E. S., Rodrigues L. A., Freitas T. O. N., Nunes X. P., Amorim E. L. C. 2016. Avaliação do conhecimento e percepção dos profissionais da estratégia de saúde da família sobre o uso de plantas medicinais e fitoterapia em Petrolina-PE, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 18: 57-66.
- Neiva V. A., Ribeiro M. N. S., Nascimento F. R. F., Cartagenes M. S. S., Coutinho-Moraes D. F., Amaral F. M. M. 2014. Plant species used in giardiasis treatment: Ethnopharmacology and in vitro evaluation of anti-*Giardia* activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24: 215-224.
- Nerurkar P. V., Nishioka A., Eck P. O., Johns L. M., Volper E., Nerurkar V. R. 2012. Regulation of glucose metabolism via hepatic forkhead transcription factor 1 (FoxO1) by *Morinda citrifolia* (noni) in high-fat diet-induced obese mice. *British Journal of Nutrition*, 108(2): 218-228.
- Neves A. M., Costa P. S., Coutinho M. G. S., Souza E. B., Santos H. S., Silva M. G. V., Fontenelle R. O. S. 2017. Caracterização química e o potencial antimicrobiano de espécies

- do gênero *Senna* Mill. (Fabaceae). *Revista Virtual Química*, 9(6): 1-33.
- Okuyama E., Umeyama K., Saito Y., Yamazaki M., Satake M. 1993. Ascaridole as pharmacologically active principle of “Paico,” a Peruvian medicinal plant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41(7): 1309-1311.
- Oliveira V. B., Mezzomo T. R., Moraes E. F. 2018. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de unidades básicas de saúde na região de Colombo, PR. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 22: 57-64.
- Palumbo M. O., Kavan P., Miller Jr W. H., Panasci L., Assouline S., Johnson N., Cohen V., Patenaude F., Pollak M., Jagoe R. T., Batist G. 2013. Systemic cancer therapy: Achievements and challenges that lie ahead. *Frontiers in Pharmacology*, 4: 1-9.
- Peixoto A. L., Maia L. C. 2013. Manual de Procedimentos para Herbários. INCT-Herbário virtual para a Flora e os Fungos. Recife: Editora Universitária UFPE.
- Pereira Neto A., Barbosa L., Muci S. 2016. Internet, geração Y e saúde: um estudo nas comunidades de Manguinhos (RJ). *Comunicação e Informação*, 19: 20-36.
- Pereira W. S., Ribeiro B. P., Sousa A. I. P., Serra I. C. P. B., Mattar N. S., Fortes T. S., Reis A. S., Silva L. A., Barroqueiro E. S. B., Guerra R. N. M., Nascimento F. R. F. 2010. Evaluation of the subchronic toxicity of oral treatment with *Chenopodium ambrosioides* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 127: 602-605.
- Pereira-de-Morais L., Silva A., da Silva R. E., Ferraz Navarro D. M., Melo Coutinho H. D., Menezes I. R., Kerntopf M. R., Cunha F. A., Leal-Cardoso J. H., Barbosa R. 2020. Myorelaxant action of the *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants essential oil and its major constituent α -terpinene in isolated rat trachea. *Food Chemistry*, 325: 126923.
- Pieme C., Kumar S., Dongmo M., Moukette B., Boyoum F., Ngogang J., Saxena A. 2014. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1): 514-516.
- Puschett J. B., Agunanne E., Uddin M. N. 2010. Emerging role of the bufadienolides in cardiovascular and kidney diseases. *American Journal of Kidney Diseases*, 56: 359-370.
- Ramos E. S., Damascena R. S. 2018. Avaliação do Uso de Plantas Medicinais na Academia da Saúde do Município de Rio de Contas/BA. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, 12: 75-84.
- Rudbäck J., Bergström M. A., Börje A., Nilsson U., Karlberg A. T. 2012. α -Terpinene, an antioxidant in tea tree oil, autoxidizes rapidly to skin allergens on air exposure. *Chemical Research in Toxicology*, 25: 713-721.
- Sá R. D., Santana A. S. C. O., Silva F. C. L., Soares L. A. L., Randaua K. P. 2016. Anatomical and histochemical analysis of *Dysphania ambrosioides* supported by light and electron microscopy. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 26: 533-43.
- Saleem M. A. 2021. *Kalanchoe daigremontiana*: properties, habitat, properties. *Global Research Journal of Natural Science and Technology*, 1(3): 21-27.
- Saminathan M., Rai R. B., Dhama K., Tiwari R., Chakraborty S., Ranganath G. J., Kannan K. 2013. Systemic review on anticancer potential and other health benefits pharmacology

- noni. *International Journal of Pharmacology*, 9(8): 462-492.
- Santos S., Haslinger C., Mennet M., von Mandach U., Hamburger M., Simões-Wüst A. P. 2019. *Bryophyllum pinnatum* enhances the inhibitory effect of atosiban and nifedipine on human myometrial contractility: an *in vitro* study. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2019, 19(292): 1-12.
- Santos S. L. D. X., Alves R. R. N., Santos S. L. D. X., Barbosa J. A. A., Brasileiro T. F. 2012. Plants used as medicinal in a rural community of the semi-arid of Paraíba, Northeast of Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy.*, 93: 68-79.
- Shaghayegh G., Alabsi A. M., Ali-Saeed R., Ali A. M., Vincent-Chong V. K., Zain R. B. 2016. Cell cycle arrest and mechanism of apoptosis induction in H400 oral cancer cells in response to *Damnacanthal* and *Nordamnacanthal* isolated from *Morinda citrifolia*. *Cytotechnology*, 68(5): 1999-2013.
- Shah H., Khan A. A. 2017. Phytochemical characterization of an important medicinal plant, *Chenopodium ambrosioides* Linn. *Natural Products Research*, 31: 2321-2324.
- Shalan N. A. A. M., Mustapha N. M., Mohamed S. 2017b. Chronic toxicity evaluation of *Morinda citrifolia* fruit and leaf in mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 83: 46-53.
- Shalan N. A. A. M., Mustapha N. M., Mohamed, S. 2017a. Noni leaf and black tea enhance bone regeneration in estrogen-deficient rats. *Nutrition*, 33: 42-51.
- Sharifi-Rad J., Ozleyen A., Tumer T. B., Adetunji C. O., El Omari N., Balahbib A., Taheri Y., Bouyahya A., Martorell M., Martins N., Cho W. C. 2019. Natural products and synthetic analogs as a source of antitumor drugs. *Biomolecules*, 9(679): 1-52.
- Silva A. B., Cavalcante U. M. B., Fagundes R. O., Lima C. M. B. L., Araújo C. R. F. 2017. Caracterização da automedicação por plantas medicinais em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico. *Interfaces Científicas*, 6(1): 63-74.
- Silva A. B., Araújo C. R. F., Mariz S. R., Meneses A. B., Coutinho M. S., Alves R. B. S. 2015. O uso de plantas medicinais por idosos usuários de uma Unidade Básica de Saúde da Família. *Revista de Enfermagem UFPE*, 9(3): 7636-7643.
- Silva S., Barbosa J., Martins L., Mahendra R. Lopes A. 2021. Traditional Uses, Phytochemicals and Pharmacological Properties of *Chenopodium ambrosioides* L. (*Dysphania ambrosioides*) L. Mosyakin & Clemants. In: *Ethnopharmacology of Wild Plants*. CRC Press, 2021: 234-245.
- Silveira P. F., Bandeira M. A. M., Arrais P. S. D. 2008. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognsia*, 18(4): 618-626.
- Siraichi J. T. G., Felipe D. F., Brambilla L. Z. S., Gatto M. J., Terra V. A. 2013. Antioxidant capacity of the leaf extract obtained from *Arrabidaea chica* cultivated in southern Brazil. *PLoS One*. 8:e72733.
- Stadlbauer V., Fickert P., Lackner C., Schmerlaib J., Krisper P., Trauner M., Stauber R. E. 2005. Hepatotoxicity of noni juice: Report of two cases. *World Journal of Gastroenterology*, 11(30): 4758-4760.
- Stefanowicz-Hajduk J., Asztemborska M., Krauze-Baranowska M., Godlewska S., Gucwa M.,

- Moniuszko-Szajwaj B., Stochmal A., Ochocka J. R. 2020. Identification of flavonoids and bufadienolides and cytotoxic effects of *Kalanchoe daigremontiana* extracts on human cancer cell lines. *Planta Medica*, 86: 239-238.
- Sukamporn P., Rojanapanthu P., Silva G., Zhang X., Gritsanapan W., Baek S. J. 2016. Damnacanthol and its nanoformulation exhibit anti-cancer activity via cyclin D1 down-regulation. *Life Sciences*, 152: 60-66.
- Supratman U., Fujita T., Akiyama K., Hayashi H. 2001. Insecticidal compounds from *Kalanchoe daigremontiana* x *tubiflora*. *Phytochemistry*, 58: 311-314.
- Tabana Y. M, Hassana L. E. A., Ahamedb M. B. K., Dahhama S., Iqbalb M. A., Saeedc M. A. A., Khan M. S. S., Sandai D., Majid A. S. A., Oon C. E, Majid A. M. S. A. 2016. Scopoletin, an active principle of tree tobacco (*Nicotiana glauca*) inhibits human tumor vascularization in xenograft models and modulates ERK1, VEGF-A, and FGF-2 in computer model. *Microvascular Research*, 107: 17-33.
- Tardio J., Pardo Santayana M. 2008. Cultural importance indices: a comparative analysis based on the useful wild plants of Southern Cantabria (Northern Spain). *Economic Botany*, 62: 24-39.
- Taskin E. I., Akgün-Dar K., Kapucu A., Osanç E., Doğruman H., Eraltan H., Ulukaya E. 2009. Apoptosis-inducing effects of *Morinda citrifolia* L. and doxorubicin on the Ehrlich ascites tumor in Balb-c mice. *Cell Biochemistry and Function*, 27: 542-546.
- Torres M. A. O., Magalhães I. F. B., Mondêgo-Oliveira R., Sá J. C., Rocha A. L., Abreu-Silva A. L. 2017. One plant, many uses: A review of the pharmacological applications of *Morinda citrifolia*. *Phytotherapy Research*, 31(7): 971-979.
- Torres M. P., Rachagani S., Purohit V., Pandey P., Joshi S., Moore E. D., Johansson S. L., Singh P. K., Ganti A. K., Batra S. K., 2012. Graviola: a novel promising natural derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cell *in vitro* and *in vivo* through altering cell metabolism. *Cancer Letters*, 323: 1-11.
- Vasconcelos I. P., Silva R. E. V., Costa P. M. C., Rodrigues L. J. 2021. Nutrition and bioactive potential of the noni fruit cultivated from the Mato Grosso State. *Ciência Rural*, 51(2):1-5.
- Vieira D. R. P., Amaral F. M. M., Maciel M. C. G., Nascimento F. R. F, Libério S. A., Rodrigues V. P. 2014. Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, 155: 1441-1449.
- Virgínio T. B., Castro K. S., Lima A. L. A., Rocha J. V., Bonfim I. M., Campos A. C. 2018. Utilização de plantas medicinais por pacientes hipertensos e diabéticos: estudo transversal no nordeste brasileiro. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 31: 1-10.
- Wang Y., Zhu X., Ma H., Du R., Li D., Ma D. 2016. Essential Oil of *Chenopodium ambrosioides* induced caspase-dependent apoptosis in SMMC-7721 cells. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 39: 1124-1128.
- Wang L., Byung-Sun M., Li Y., Nakamura N., Guo-Wei Q., Can-Jun L., Hatori M. 2002. Annonaceous acetogenins from the leaves of *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(3): 561-565.
- Welz A. N., Emberger-Klein A., Menrad K. 2018. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(92): 1-9.

- West B. J. 2006. Mineral variability among 177 commercial noni juices. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 57(7-8): 556-558.
- WHO (World Health Organization). 2022. Cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 20 fev 2022.
- Wild C. P., Weiderpass E., Stewart B. W. (editors) 2020. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>. Acesso em 25 mai 2021.
- Wintolaa A. O., Otangb W. M, Afolayanaa A. J. 2017. The prevalence and perceived efficacy of medicinal plants used for stomach ailments in the Amathole District Municipality, Eastern Cape, South Africa. *South African Journal of Botany*, 108: 144-148.
- Wu P. L., Hsu Y. L., Wu T. S., Bastow K. F., Lee K. H. 2006. Kalanchosides A–C, new cytotoxic bufadienolides from the aerial parts of *Kalanchoe gracilis*. *Organic Letters*, 8: 5207-5210.
- Xiujuan S., Guangfeng C., Xiaoqiang L., Yu Q., Shuzhang Y., Yan Z., Xuexun F., Chen Z., Xiaoqing L. 2015. Scutellarein inhibits cancer cell metastasis in vitro and attenuates the development of fibrosarcoma in vivo. *International Journal of Molecular Medicine*, 35: 31-38
- Yang J. Y., Ryu S. H., Lim S. J., Choi G. H., Park B. J. 2016. Quantitative determination of ascaridole, carvacrol and p-cymene in the biopesticides products derived from *Chenopodium ambrosioides* L. extracts by Gas Chromatography. *Korean Journal of Environmental Agriculture*, 35: 211-215.
- Yokozawa T., Chen C. P., Dong E., Tanaka T., Nonaka G. I., Nishioka I. 1998. Study on the inhibitory effect of tannins and flavonoids against 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. *Biochemical Pharmacology*, 56: 213-222.

4.3 Capítulo 3

**Caracterização química e avaliação do potencial citotóxico e antioxidante de *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier)
A. Berger**

Caracterização química e avaliação do potencial citotóxico e antioxidante de *Kalanchoe daigremontiana* (Raym.-Hamet & Perrier) A. Berger

Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho¹, Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos²,
Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹ Laboratório de Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

² Laboratório de Imunologia Aplicado ao Câncer, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

*Correspondência: jessycawanlume@hotmail.com

RESUMO

O câncer representa, atualmente, a segunda maior causa de morte no mundo, reconhecido como grave problema de saúde pública. Apesar dos avanços no tratamento dessa patologia, as terapêuticas convencionais ainda causam inúmeros eventos adversos aos pacientes. Variados compostos bioativos oriundos de espécies vegetais são apontados como agentes anticancerígenos promissores e têm sido sugeridos como alternativa e/ou complemento terapêutico no tratamento do câncer devido suas propriedades antiproliferativas e pró-apoptóticas; o que estimula os estudos na área. *Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamet & H. Perrier (Crassulaceae), conhecida popularmente como aranto, planta herbácea suculenta, é encontrada facilmente em regiões tropicais e subtropicais, com uso referido por pacientes acometidos pelo câncer segundo estudos etnofarmacológicos. Visando contribuição efetiva para a validação da espécie, este trabalho objetiva realizar estudo de bioprospecção de extrato de *Kalanchoe daigremontiana*. As folhas da espécie foram coletadas em habitat natural no município de Paço do Lumiar, Maranhão, Brasil, nos meses de janeiro e fevereiro de 2021; em seguida foram secas, moídas e submetidas a extração por maceração com ultrassom, em relação de hidromódulo 1:6. A caracterização química foi determinada pela avaliação dos teores de polifenóis e de flavonoides e por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa com ionização por eletrospray (LC-ESI-IT-MS). A avaliação das atividades antioxidante e citotóxica foram *in vitro* por, respectivamente, fotolorimetria, e em linhagens celulares cancerosas humanas (HeLa) e células não tumorais de fibroblasto humano (GM 0492A). Os teores de polifenóis totais e flavonoides do extrato das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* foram de $115,81 \pm 1,32$ mgEAG/g e $10,45 \pm 0,36$ mgEQ/g, respectivamente; comprovando boa atividade antioxidante (CE₅₀: $6,71 \pm 0,07$ µg/mL). No cromatograma foram identificadas 03 (três) substâncias: ácido galoilquínico e 02 (dois) derivados do kaempferol. A avaliação da atividade citotóxica demonstrou valores de CI₅₀ do extrato de aranto para células tumorais de 21,95 µg/mL e para células normais de 93,25 µg/mL. Esses resultados permitem afirmar que a espécie possui potencial para continuidade dos estudos de validação, com ênfase na identificação dos seus compostos bioativos para definição de possível marcador e avaliação da atividade antitumoral *in vivo*, na perspectiva de contribuição efetiva para novas opções alternativas e complementares no tratamento do câncer; além de reforçarem a necessidade de desenvolvimento de extratos vegetais padronizados.

Palavras-chave: aranto, kaempferol, ácido galoilquínico, citotoxicidade, linhagens celulares cancerosas humanas.

INTRODUÇÃO

Responsável por cerca de 10 milhões de mortes em 2020, o câncer representa, atualmente, uma das principais causas de morte no mundo, sendo reconhecido como grave problema de saúde pública (WHO, 2022). O maior impacto e prevalência da doença estão nos países de média e baixa renda da África, Ásia, América Central e do Sul, que representam cerca de 70% das mortes por câncer no mundo, entretanto configura um agravo de alto custo até mesmo para países desenvolvidos (SIEGEL et al., 2020; FERLAY et al., 2021).

Apesar do grande arsenal terapêutico disponível para o tratamento dessa patologia, as pesquisas que buscam avanços no desenvolvimento de drogas anticancerígenas com maior eficácia são contínuas (CHIKARA et al., 2018; PUCCI et al., 2019). Os métodos terapêuticos convencionais ainda causam inúmeros eventos adversos aos pacientes, como danos em células e tecidos normais, inibição da função da medula óssea, alopecia, náuseas, vômitos, entre outros (NGUYEN et al., 2020; NYROP et al., 2020). Outro fator que dificulta o sucesso do tratamento com os quimioterápicos é a resistência tumoral, através de diferentes mecanismos que tornam as células neoplásicas não-responsivas ao tratamento (HOLOHAN et al., 2013).

Diante disso, há uma constante busca por agente anticancerígenos que possam oferecer tratamento mais eficaz e menos danoso aos pacientes; e, nesse segmento, os compostos naturais de origem vegetal têm demonstrado grande potencial (DUONG et al., 2020; NEWMAN; CRAGG, 2020). Diferentes fitoconstituintes bioativos, como os flavonoides, são apontados como antioxidantes naturais e sugeridos como terapias alternativas e/ou complementares no tratamento do câncer devido suas propriedades antiproliferativas e pró-apoptóticas (SINGH et al., 2016; SHARIFI-RAD et al., 2019).

Ao longo do tempo, cerca de 50% dos mais de 200 novos compostos químicos aprovados para tratamento do câncer, foram desenvolvidos a partir de substâncias isoladas de plantas (AGARWAL et al., 2020). Diversos metabólitos secundários de espécies vegetais, como flavonoides, terpenos, glicosídeos, alcaloides, lignanas, saponinas, entre outros, dada grande variedade estrutural, parecem ter capacidade de atuar por diferentes mecanismos na inibição seletiva da proliferação e na indução da morte de células cancerosas (AVTANSKI; PORETSKY, 2018).

Estudos etnofarmacológicos revelam que a espécie *Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamet & H. Perrier têm sido utilizada popularmente como recurso alternativo ou

complementar no tratamento do câncer. A espécie pertencente à família Crassulaceae e conhecida popularmente como aranto ou mãe-de-milhares, é uma planta herbácea suculenta, nativa das Ilhas de Madagascar e facilmente encontrada em regiões tropicais e subtropicais (KOLODZIEJCZYK-CZEPAS et al., 2016; AKENTIEVA et al., 2021). É uma espécie que se adapta a uma variedade de condições ambientais, como locais quentes e secos, devido a capacidade de reter umidade. Produz pseudobulbos ou pequenos brotos nas bordas das folhas, que se soltam facilmente e criam raízes quando em contato com solo propício, o que facilita sua propagação; característica que tende a estimular sua escolha como objeto de estudos de bioprospecção (SALEEM, 2021).

O extrato das folhas é utilizado popularmente para tratar doenças como infecções bacterianas, fúngicas e virais, doenças de pele, asma, úlcera e câncer (STEFANOWICZ-HAJDUK et al., 2020), com estudos comprovando seus efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, antimicrobianos, antifúngicos, antidiabéticos, anti-hipertensivos, antioxidante e atividades citotóxicas (SECA; PINTO, 2018; GULUMIAN et al., 2018; SANTOS et al., 2019; FERNANDES et al., 2021). Entre os compostos ativos identificados em *Kalanchoe daigremontiana*, os flavonoides, ácidos fenólicos e bufadienolídeos são referidos como principais responsáveis por suas atividades biológicas (BOGUCKA-KOCKA et al., 2018; CHANAJ-KACZMAREK et al., 2019; STEFANOWICZ-HAJDUK et al., 2020).

Desse modo, em concordância aos estudos etnofarmacológicos que indicam o potencial de uso do aranto como fonte de novos agentes anticancerígenos e na busca por alternativas e/ou complementos terapêuticos no tratamento do câncer, esse trabalho objetiva contribuir na validação de *Kalanchoe daigremontiana* com a realização de estudo de caracterização química e avaliação da atividade antioxidante e citotóxica.

MATERIAL E MÉTODOS

Coleta e identificação botânica

As folhas de *Kalanchoe daigremontiana* foram obtidas por coleta manual em habitat natural, no município de Paço do Lumiar (latitude: 02° 31' 51,5" S e longitude 44° 10' 18' O), Maranhão, Brasil; nos meses de janeiro e fevereiro de 2021. A identificação botânica foi realizada no Herbário de Biologia da Universidade Federal do Maranhão (MAR).

Obtenção do extrato

A amostra vegetal foi submetida a secagem em estufa com circulação de ar (temperatura de 38 °C) por 48 horas, seguida de trituração em moinho de facas, obtendo pó moderadamente grosso (710 µm - 250 µm) (BRASIL, 2019). O material seco e moído foi extraído por maceração fracionada assistida por ultrassom, com etanol a 70% como solvente, em relação de hidromódulo 1:6, por 03 (três) ciclos de 30 minutos com intervalo de 10 minutos entre cada um. A solução extrativa foi submetida à concentração sob pressão reduzida em rotaevaporador (SIMÕES et al., 2017; BRASIL, 2019).

Teor de polifenóis totais

As concentrações de polifenóis totais foram obtidas utilizando 100 µL da solução do extrato hidroetanólico das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* (2 mg/mL), 100 µL do reagente Folin-Ciocalteu (Merck®) e 1,0 mL da solução de carbonato de sódio a 20%, por duas horas em temperatura ambiente ao abrigo da luz. Ácido gálico (Merck®) foi utilizado como padrão. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro UV-VIS (Lambda 35, Perkin Elmer®) a 760 nm, com resultados expressos em equivalente ácido gálico (EAG) (CHAILLOU et al., 2004; ABREU et al., 2006).

Teor de flavonoides

As concentrações de flavonoides foram obtidas empregando 500 µL da solução do extrato de *Kalanchoe daigremontiana* (2 mg/mL) e 500 µL de solução metanólica de cloreto de alumínio a 5%, por 30 minutos, em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Quercetina (Merck®) foi utilizada como padrão, com leituras realizadas em espectrofotômetro UV-VIS (Lambda 35, Perkin Elmer) a 425 nm e resultados expressos em equivalente quercetina (EQ) (CHAILLOU et al., 2004; ABREU et al., 2006; DUTRA et al. 2008).

Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa com ionização por eletrospray (LC-ESI-IT-MS)

O extrato foi analisado utilizando sistema de cromatografia líquida (LC) Shimadzu Prominence com duas bombas injetoras automáticas Shimadzu LC-20AD (SIL-20A HT) e equipado com uma coluna Phenomenex® Gemini (250 x 4,6 mm – 5 µm). As fases móveis foram: água ultrapura acidificada (0,01% HCOOH) (solvente A) e metanol grau HPLC, também acidificado (0,01% HCOOH) (solvente B), a uma taxa

de fluxo de 1,0 mL/min, com o gradiente de metanol: 5% a 100% de B em 50 min e 100% de B até 60 min. O volume de injeção foi de 10,0 µL. O LC foi acoplado a um espectrômetro de massa (MS) (Amazon X, Bruker, Massachusetts, EUA) equipado com ionização por *electrospray* (ESI) e um analisador do tipo íon-trap (IT) em modo negativo, nas seguintes condições: voltagem capilar de 5kV e temperatura 325°C, o nitrogênio foi usado tanto como gás de secagem quanto gás nebulizador a uma taxa de fluxo de 12 L/min e pressão a 10 psi. Os espectros foram adquiridos na faixa *m/z* 100-1500 Da, com dois ou mais eventos.

Atividade antioxidante

O extrato hidroetanólico das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* foi submetido ao método fotocolorimétrico *in vitro* utilizando o radical livre estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH), segundo Brand-Willians et al. (1995) com modificações. As amostras foram diluídas em metanol P.A com diferentes concentrações (5, 25, 50 e 100 µg/mL), em seguida adicionados à solução metanólica de DPPH (40 µg/mL). Após 30 min de reação em temperatura ambiente ao abrigo da luz, a absorbância foi medida em espectrofotômetro UV-VIS a 517nm. Padrão de ácido gálico foi usado como controle positivo nas mesmas condições das amostras. A porcentagem de descoloração do radical DPPH foi obtida com a equação: Atividade antioxidante (%) = $[(A_{DPPH} - A_{amostra})/A_{DPPH}] \times 100$. Onde A_{DPPH} é a absorbância do DPPH (controle negativo) e $A_{amostra}$ é a absorbância do radical na presença dos extratos ou dos padrões. Os resultados foram expressos como valores de CE₅₀ (concentração efetiva 50%), concentração do extrato que causa a perda de 50% da atividade de DPPH (BRAND-WILLIAMS et al., 1995; MOLYNEUX, 2004).

Ensaio de citotoxicidade

Para a determinação da citotoxicidade do extrato das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* foi realizado o ensaio de redução do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) (SUPINO, 1995), em linhas de células cancerosas humanas (HeLa) e células não tumorais de fibroblasto humano (GM 0492A). Brevemente, as linhagens celulares foram incubadas em placas de 96 poços de fundo chato (1 x 10⁴ células/poço) e após 24 h de incubação em estufa com atmosfera de 5% de CO₂, à 37 °C, as culturas foram tratadas com as concentrações de 6 – 100 µg/mL de extrato durante 24, 48 e 72h. Ao final de cada tempo de tratamento, foram adicionados 10 µL de MTT diluído em PBS por poço. As placas permaneceram incubadas durante 3 horas a 37 °C em estufa.

Após a formação e deposição dos cristais, as placas foram vertidas e adicionados 100 µL de álcool etílico 99% por poço para a diluição dos cristais. Em seguida, os poços foram homogeneizados e a absorbância de cada tratamento foi analisada em espectrofotômetro, no comprimento de onda de 570 nm. Os resultados obtidos foram expressos em porcentagem de células viáveis em relação ao controle negativo, sem tratamento. Como controle positivo dos experimentos foi utilizada a cisplatina.

Análises estatísticas

Todos os testes foram realizados em triplicata. Na determinação de teor de polifenóis (mgEAG/g), teor de flavonoides (mgEQ/g) e atividade antioxidante (concentração efetiva 50%: CE₅₀) os resultados foram expressos em média ± desvio padrão (X ± SD). Para os ensaios de citotoxicidade, os valores das concentrações inibitórias de 50% do crescimento celular máximo (CI₅₀) foram estimados usando *GraphPad Prism* versão 8 para Windows (GraphPad Software, CA, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora com indicações de uso popular no tratamento do câncer, até o momento, não existem estudos conclusivos de eficácia, segurança e qualidade desenvolvidos com as folhas de *Kalanchoe daigremontiana*, o que estimula a realização de pesquisa com a espécie, priorizando os estudos de caracterização química e avaliação das atividades biológicas, inclusive dos efeitos citotóxicos em linhagens celulares humanas tumorais e normais, visando contribuir, com uma possível validação de uso da espécie para obtenção de fitoterápicos ou substâncias isoladas.

Diferentes análises químicas evidenciam que os principais metabólitos presentes em *Kalanchoe daigremontiana* são flavonoides, principalmente os derivados do kaempferol e da quercetina, ácidos fenólicos e bufadienolídeos; além de ácidos orgânicos como clorogênico, gálico, málico e ferúlico (URMENY, 2016; CHANAJ-KACZMAREK et al., 2019).

Os teores de polifenóis totais e flavonoides do extrato das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* foram de 115,81 ± 1,32 mgEAG/g e 10,45 ± 0,36 mgEQ/g, respectivamente. Nossos resultados foram mais expressivos em relação a outros estudos, como Báez et al. (2021) que ao analisarem diferentes extratos das partes aéreas de

Kalanchoe daigremontiana constataram, em extrato preparado com etanol a 70%, valores de $14,17 \pm 0,24$ mgEAG/g para polifenóis totais e $5,07 \pm 0,05$ mgEQ/g para flavonoides.

A presença expressiva de compostos fenólicos e flavonoides em extratos de espécies vegetais sinalizam para possível efeito antioxidante, que está diretamente relacionado ao seu potencial de utilização no tratamento de doenças ocasionadas por estresse oxidativo advindo dos radicais livres, como o câncer (HELENO et al., 2015).

A atividade antioxidante foi analisada a partir da capacidade de sequestro de radicais DPPH livres, com valor de CE_{50} $6,71 \pm 0,07$ μ g/mL do extrato de hidroetanólico das folhas de *Kalanchoe daigremontiana*, o que indica boa atividade de acordo com *score* de Melo et al. (2010). Valores menores de CE_{50} em extratos etanólicos da espécie foram evidenciados, como Báez et al. (2021) (CE_{50} : $3,01 \pm 0,16$ μ g/mL) e Shujaat et al. (2017) (CE_{50} : 0,0619 mg/mL).

Diversos fatores podem influenciar no teor de compostos fenólicos e flavonoides, bem como nas atividades biológicas de diferentes extratos vegetais obtidos de uma mesma espécie. Entre eles, as condições ambientais que interferem na biossíntese da planta, como local de cultivo, sazonalidade, disponibilidade de água, temperatura, luminosidade e radiação ultravioleta (ZHU, 2016).

Luminosidade e a radiação solar são fatores frequentemente associados a variação quantitativa de flavonoides. Estudos demonstram que há aumento significativo no teor de flavonoides em espécies do gênero *Kalanchoe* coletadas em locais que permitem sua exposição à luz, quando comparados com amostras que estavam à sombra (MUZITANO et al., 2011; PINHEIRO et al., 2016). Esse fator justifica a coleta das espécies para avaliação, em localidades que fazem parte da região intertropical, delimitada pelos trópicos de Câncer e Capricórnio, que possuem os maiores índices de incidência solar (NOVAIS, 2017).

Outro fator condicionante para a composição química e ações farmacológicas de extratos vegetais, são as condições de extração, como método e solvente utilizados (BOY et al., 2021). Métodos por ultrassom, como o utilizado neste estudo, além de serem considerados simples e de baixo custo (BOEIRA et al., 2018), possibilitam a otimização na extração de compostos bioativos através do mecanismo de cavitação, que promove ruptura da parede celular vegetal e aumenta a área da superfície de contato entre o material e o solvente (MEDINA-TORRES et al., 2017).

Buscando identificar os principais compostos químicos presentes na espécie, foi obtido o perfil cromatográfico por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa com ionização por "electrospray" (LC-ESI-IT-MS) (Figura 1).

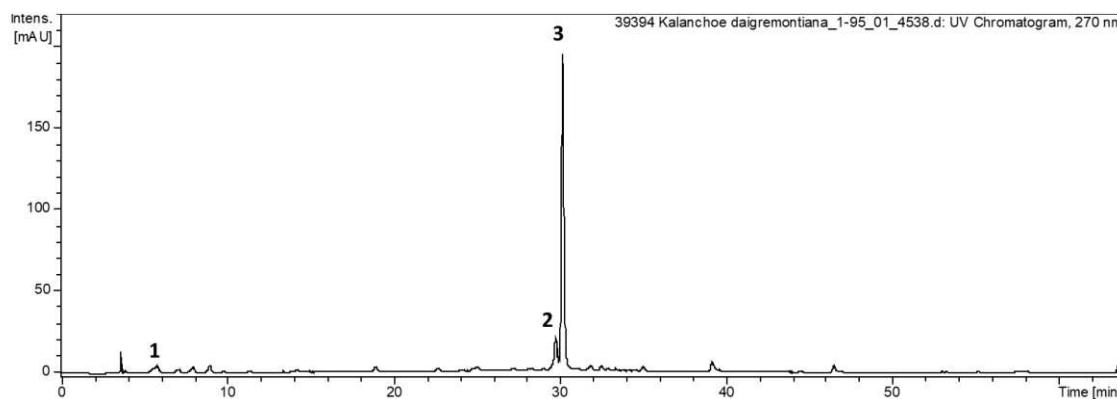


Figura 1. Cromatograma obtido por cromatografia líquida de alta eficiência no comprimento de onda (λ) de 270 nm do extrato hidroetanólico em relação de hidromódulo 1:6 das folhas de *Kalanchoe daigremontiana*

Com base na dereplicação dos espectros de massas obtidos para cada pico foi possível identificar 03 (três) compostos no extrato hidroetanólico de *Kalanchoe Daigremontiana* (Tabela 1).

Tabela 1. Compostos identificados no extrato hidroetanólico em relação de hidromódulo 1:6 das folhas de *Kalanchoe daigremontiana*, por LC-ESI-IT-MS

Composto	TR(min)	PM	[M-H] ⁻ (m/z)	MS/MS fragmentos (m/z)	Identificação
1	5,3	344	343	167; 169; 268; 325	ácido galoilquínico
2	30,2	740	739	256; 284; 431; 593	kaempferol 3-rutinosídeo 7- ramnosídeo
3	37,9	710	709	283; 413; 563	kaempferol 3-xilosil-(1->4)- ramnosídeo-7-ramnosídeo

TR: tempo de retenção; PM: peso molecular, [M-H]⁻ íon molecular

Estudo realizado por Stefanowicz-Hajduk et al. (2020) identificou a presença de 19 flavonoides em extrato de folhas de *Kalanchoe daigremontiana* obtido por maceração com etanol a 95%, ressaltando que 06 (seis) deles era derivados do kaempferol e 03 (três) derivados da quercetina.

Apesar de apenas 03 (três) substâncias terem sido identificadas no presente estudo, é importante ressaltar que essa é a primeira vez que esses compostos são descritos para a espécie.

Como discutido anteriormente, a composição química de diferentes extratos vegetais de uma espécie pode sofrer variação dependendo de condições abióticas como local de cultivo, exposição à luz solar e disponibilidade hídrica, e também dos parâmetros de extração, como método extrativo, solvente, proporção droga/solvente (hidromódulo) e temperatura. Nesse sentido, é importante ressaltar a necessidade do desenvolvimento de extratos padronizados, já que as variações em qualquer etapa do processo de obtenção podem gerar alterações quali e quantitativas no perfil químico e, conseqüentemente, na atividade biológica. Assim, a padronização de extratos é uma ferramenta imprescindível para a garantia de qualidade, eficácia e segurança dessas preparações (BILIA; BERGONZI, 2020).

Resultados da avaliação da atividade antitumoral e citotóxica dos extratos de *Kalanchoe daigremontiana* nas concentrações 12,5, 25, 50, 100 e 200 $\mu\text{g/mL}$ em linhas celulares de adenocarcinoma (HeLa) e não tumorais (GM 0492A) demonstram que o valor de CI_{50} do extrato de aranto foi 4 (quatro) vezes menor para células tumorais (21,95 $\mu\text{g/mL}$) do que para células normais (93,25 $\mu\text{g/mL}$), evidenciando potencial citotóxico seletivo para células cancerígenas (Figuras 2 e 3).

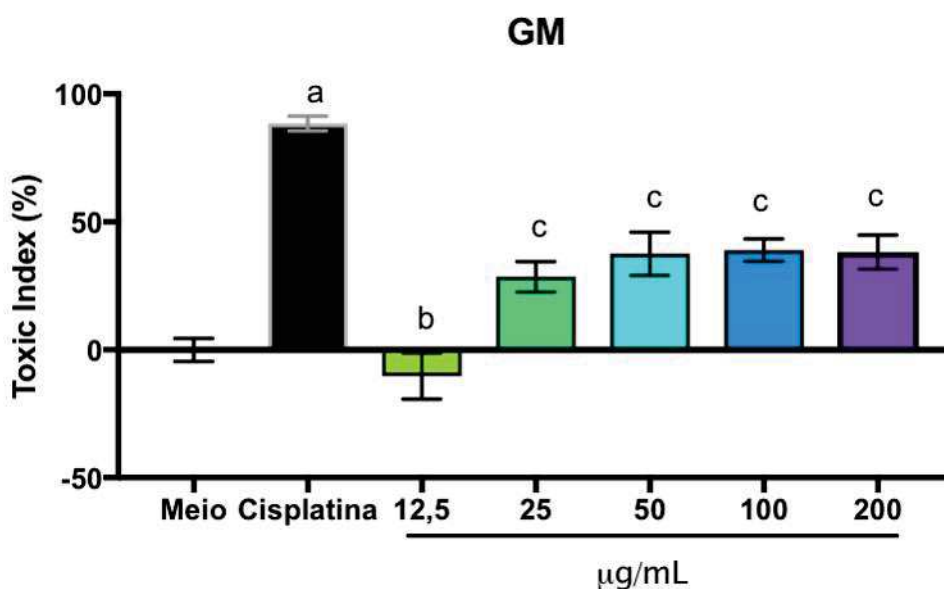


Figura 2. Efeito citotóxico do extrato hidroetanólico em relação de hidromódulo 1:6 das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* em células humanas não tumorais (GM) (a: $p > 0,0001$ estatisticamente diferente do meio; b: $p < 0,001$ estatisticamente diferente de Cisplatina; c: $p < 0,0001$ estatisticamente diferente do meio, cisplatina e extrato 12,5 $\mu\text{g/mL}$)

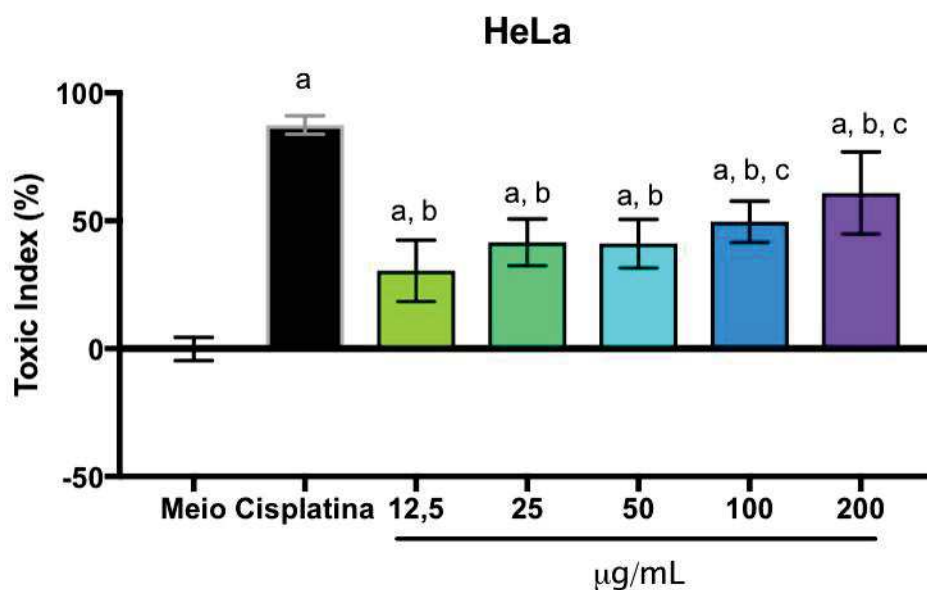


Figura 3. Efeito citotóxico do extrato hidroetanólico em relação de hidromódulo 1:6 das folhas de *Kalanchoe daigremontiana* em células de adenocarcinoma humano (HeLa) (a: $p > 0,0001$ estatisticamente diferente do meio; b: $p < 0,001$ estatisticamente diferente de Cisplatina; c: $p < 0,001$ estatisticamente diferente do extrato em 12,5, 25 e 50 12,5 µg/mL)

Kashafi et al. (2017) demonstraram que o kaempferol induz a apoptose de células HeLa através da regulação positiva de genes pró-apoptóticos, como p53, p21, caspase 3, caspase 9, Bax e PTEN (fosfatase homóloga à tensina) e da regulação negativa de genes anti-apoptóticos, como PI3K, AKT e Bcl-2. Relataram ainda, que essa substância modula a função mitocondrial para mediar a morte celular, aumentando a proporção de Bax/Bcl-2 e, ainda, induz o envelhecimento celular por meio da redução da expressão do gene da telomerase.

Revisões de Wenliang et al. (2021) e Imran et al. (2019) elencam estudos pré-clínicos que avaliam o potencial do kaempferol e seus derivados tendo como alvo diferentes linhagem celulares cancerígenas. Além de demonstrarem sua capacidade de inibir seletivamente o crescimento de células cancerígenas sem afetar células saudáveis, propõem como mecanismos de ação dessa classe de compostos: apoptose, parada do ciclo celular na fase G2/M, regulação negativa de marcadores relacionados à transição epitelial-mesenquimal (EMT) e vias de sinalização da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e da proteína quinase B.

É importante ressaltar que devido aos diferentes mecanismos envolvidos no processo de morte celular, as vias específicas de indução de apoptose pelo kaempferol ainda precisam ser investigadas. Além disso, a maioria dos dados de atividade antitumoral foram obtidos a partir de testes *in vitro*, o que deve estimular a realização de estudos *in*

vivo e ensaios clínicos, com avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que garantam sua segurança e eficácia.

CONCLUSÃO

Os resultados das análises químicas e biológicas evidenciados nesse estudo, permitem afirmar que *Kalanchoe daigremontiana* possui potencial para continuidade dos estudos de validação, com ênfase à identificação de compostos bioativos para definição de possível marcador e novas avaliações de atividade antitumoral, tendo como foco a otimização de variáveis para desenvolvimento de bioprodutos padronizados, garantindo assim, qualidade, eficácia e segurança; e contribuindo efetivamente para novas opções alternativas e complementares no tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS

- Abreu B. V. B., Batista M. C. A., Azevedo C. C., Dutra R. P., Nogueira A.M.C., Costa M.C.P., Ribeiro M.N.S. 2006. Quantificação de polifenóis de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tiúba) coletado no cerrado maranhense. Revista Ciências da Saúde, 8, 18-24.
- Agarwal G., Carcache P. J. B., Addo E. M., Kinghorn A. D. 2020. Current status and contemporary approaches to the discovery of antitumor agents from higher plants. Biotechnology Advances, 38, 107337.
- Akentieva N. P., Shushanov S. S., Gizatullin A. R., Prikhodchenko T. R., Shkondina N. I., D'agaro E. 2021. The Effect of Plant Extracts *Kalanchoe daigremontiana* and *Aloe arborescens* on the Metabolism of Human Multiple Myeloma Cells. Biointerface Research in Applied Chemistry, 11(5), 13171-13186.
- Avtanski D., Poretsky L. 2018. Phyto-polyphenols as potential inhibitors of breast cancer metastasis. Molecular Medicine, 24(1), 29.
- Báez M., Torres E. I., Gruszycki A. E., Alba D. A., Valenzuela G. M., Gruszycki M. R. 2021. Actividad antioxidante y antiinflamatoria en extractos hidroalcohólicos de *Kalanchoe daigremontiana* Raym. -Hamet & H. Perrier. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 50(1), 86-99.
- Bilia A. R., Bergonzi M. C. 2020. The G115 standardized ginseng extract: an example for safety, efficacy, and quality of an herbal medicine. Journal of Ginseng Research, 44(2), 179-193.
- Boeira C. P., Piovesan N., Soquetta M. B., Flores D. C. B., Lucas B. N., Barin J. S., Rosa C. S., Terra N. N. 2018. Ultrasonic assisted extraction to obtain bioactive, antioxidant and antimicrobial compounds from marcela. Ciência Rural, 48(6), 20170772.
- Bogucka-Kocka A., Zidorn C., Kasprzycka M., Szymczak G., Szewczyk K. 2018. Phenolic acid content, antioxidant and cytotoxic activities of four *Kalanchoe* species. Saudi Journal of Biological Sciences, 25(4), 622-630.

- Boy F. R., Casquete R., Martínez A., Córdoba M. G., Ruíz-Moyano S., Benito M. J. 2021. Antioxidant, antihypertensive and antimicrobial properties of phenolic compounds obtained from native plants by different extraction methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2475.
- Brand-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C. 1995. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology*, 28, 25-30.
- Brasil. Farmacopeia Brasileira, 2019. 6.ed. Brasília: Anvisa.
- Chaillou L. L., Herrera H. A., Maidana J. F. 2004. Estudio de própolis de Santiago Del Estero, Argentina. *Food Science and Technology*, 24(1), 11-15.
- Chanaj-Kaczmarek J., Ulikowska M., Dudek-Makuch M. 2019. Investigation on biological activity of the juice from leaves of *Kalanchoe daigremontiana*. *Postępy Fitoterapii*, 20(1), 3-9.
- Chikara S., Nagaprashantha L. D., Singhal J., Horne D., Awasthi S., Singhal S. S. 2018. Oxidative stress and dietary phytochemicals: role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Letters*, 413, 122-134.
- Duong T. H., Beniddir M. A., Trung N. T., Phan C. D., Vo V. G., Nguyen V. K., Le Q. L., Nguyen H. D., Le Pogam P. 2020. Atypical Lindenane-Type Sesquiterpenes from *Lindera myrrha*. *Molecules*, 25, 1830.
- Dutra R. P., Nogueira A. M. C., Marques R. R. O., Costa M. C. P., Ribeiro M. N. S. 2008. Avaliação farmacognóstica de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (túbia) em municípios da Baixada maranhense, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(4), 557-562.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin, D. M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. 2021. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778-789.
- Fernandes J. M., Ortiz S., Padilha M., Tavares R., Mandova T., Rodrigues D., Araújo E. L., Andrade A. W., Michel S., Grougnet R., Zucolotto S. M. 2021. *Bryophyllum pinnatum* markers: CPC isolation, simultaneous quantification by a validated UPLC-DAD method and biological evaluations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 193, 113682.
- Gulumian M., Yahaya E. S., Steenkamp V. 2018. African Herbal Remedies with Antioxidant Activity: A Potential Resource Base for Wound Treatment. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 4089541
- Heleno S. A., Martins A., Queiroz M. J. R. P., Ferreira I. C. F. R. 2015. Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: a review. *Food Chemistry*, 173, 501-513.
- Holohan C., Van Schaeybroeck S., Longley D.B., Johnston P. G. 2013. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10), 714-726.
- Imran M., Salehi B., Sharifi-Rad J., Gondal T.A., Saeed F., Imran A., Shahbaz M., Fokou P.V.T., Arshad M.U., Martins N.U., Khan H., Guerreiro S.G., Estevinho L.M. 2019. Kaempferol: a key emphasis to its anticancer potential. *Molecules*, 24, 2277.
- Kashafi E., Moradzadeh M., Mohamadkhani A., Erfanian S. 2017. Kaempferol increases apoptosis in human cervical cancer HeLa cells via PI3K/AKT and telomerase pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 573-577.

- Kolodziejczyk-Czepas J., Nowak P., Wachowicz B., Piechocka J., Głowacki R., Moniuszko-Szajwaj B., Stochmal A. 2016. Antioxidant efficacy of *Kalanchoe daigremontiana* bufadienolide-rich fraction in blood plasma in vitro. *Pharmaceutical Biology*, 54(12), 3182-3188.
- Medina-Torres N., Ayora-Talavera T., Espinosa-Andrews H. 2017. Ultrasound assisted extraction for the recovery of phenolic compounds from vegetable sources. *Agronomy*, 7(3), 1-19.
- Melo J. G., Araújo T. A. S., Castro, V. T. N. A. 2010. Antiproliferative activity, antioxidant capacity and tannin content in plants of semi-arid northeastern Brazil. *Molecules*, 15, 8534-8542.
- Molyneux P. 2004. The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 26, 211-219.
- Muzitano M. F., Bergonzi M. C., Melo G. O., Bilia A. R., Vincieri F. F., Rossi-Bergmann B., Costa S. S. 2011. Influence of cultivation conditions, season of collection and extraction method on the content of antileishmanial flavonoids from *Kalanchoe pinnata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 132-137.
- Newman D. J., Cragg G. M. 2020. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770-803.
- Nguyen N. H., Ta Q. T. H., Pham Q. T., Luong T. N. H., Phung V. T., Duong T., Vo V. G. 2021. Anticancer activity of novel plant extracts and compounds from *Adenosma bracteosum* (bonati) in human lung and liver cancer cells. *Molecules*, 25, 2912.
- Novais G. T. 2017. Distribuição média dos Climas Zonais no Globo: estudos preliminares de uma nova classificação climática. *Revista Brasileira de Geografia Física*, 10(5), 1614-1623.
- Nyrop K. A., Deal A. M., Chen Y. T., Reeve B. B., Basch E. M., Wood W. A., Shachar S. S., Carey L. A., Reeder-Hayes K. E., Dees E. C., Jolly T. A., Kimmick G. G., Karuturi M. S., Reinbolt R. E., Speca J. C., Lee J. T., Brenizer A., Muss H. B. 2020. Patient-reported symptom severity, interference with daily activities, and adverse events in older and younger women receiving chemotherapy for early breast cancer. *Cancer*, 127(6), 957-967.
- Pinheiro H. S., Giacomini L. L., Reis, I. M. S., Baratto L. C. 2016. Avaliação do desenvolvimento e da produção de flavonoides de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. (Crassulaceae) em diferentes condições de luz e nutrição. *Revista Fitos*, 10(4), 375-547.
- Pucci C., Martinelli C., Ciofani G. 2019. Innovative approaches for cancer treatment: Current perspectives and new challenges. *E Cancer Medical Science*, 13, 961.
- Saleem M. A. 2021. *Kalanchoe daigremontiana*: properties, habitat, properties. *Global Research Journal of Natural Science and Technology*, 1(1), 25-32.
- Santos S., Haslinger C., Mennet M., von Mandach U., Hamburger M., Simões-Wüst A.P. 2019. *Bryophyllum pinnatum* enhances the inhibitory effect of atosiban and nifedipine on human myometrial contractility: an in vitro study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 19(1), 292.
- Seca A. M. L., Pinto D. C. G. A. 2018. Plant secondary metabolites as anticancer agents:

- successes in clinical trials and therapeutic application. *International Journal of Molecular Science*, 19(1), 263.
- Sharifi-Rad J., Ozleyen A., Tumer T. B., Adetunji C. O., El Omari N., Balahbib A., Taheri Y., Bouyahya A., Martorell M., Martins N., Cho W. C. 2019. Natural products and synthetic analogs as a source of antitumor drugs. *Biomolecules*, 9(679), 1-52.
- Shujaat S., Chaudhary S., Sherin L. 2017. Comparison of antioxidant potential, total flavonoid, and phenolic contents of different extracts of *Kalanchoe daigremontiana* leaves. *Asian Journal of Organic & Medicinal Chemistry*, 2(1), 5-8.
- Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. 2020. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70, 7-30.
- Simões C. M. O., Schenkel E. P., Mello J. C. P., Mentz L. A., Petrovick P. R. 2017. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed.
- Singh S., Sharma B., Kanwar S. S., Kumar A. 2016. Lead Phytochemicals for Anticancer Drug Development. *Frontiers in Plant Science*, 7, 8973.
- Stefanowicz-Hajduk J., Asztemborska M., Krauze-Baranowska M., Godlewska S., Gucwa M., Moniuszko-Szajwaj B., Stochmal A., Ochocka J. R. 2020. Identification of flavonoids and bufadienolides and cytotoxic effects of *Kalanchoe daigremontiana* extracts on human cancer cell lines. *Planta Medica*, 86, 239-238.
- Supino, R. 1995. MTT Assays. In: O'Hare S., Atterwill C.K. (eds). *In Vitro Toxicity Testing Protocols*. Methods in Molecular Biology, Humana Press, 43, 137-149.
- Ürményi F. G., Saraiva G. D., Casanova L. M., Matos A. D., De Magalhães Camargo L. M., Romanos M. T., Costa S. S. 2016. Anti-HSV-1 and HSV-2 flavonoids and a new kaempferol triglycoside from the medicinal plant *Kalanchoe daigremontiana*. *Chemistry & Biodiversity*, 13(12), 1707-1714.
- Wenliang Z., Yu X., Xianwen W., Ting L., Yingchun E. 2019. Research progress on the antitumor effect and mechanism of kaempferol. *Chinese Journal of Experimental Formulas*, 27(20): 219-226.
- WHO (World Health Organization). 2022. Cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 20 fev 2022.
- Zhu, J. 2016. Abiotic Stress Signaling and Responses in Plants. *Cell*, 167(2), 313-324.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inquestionavelmente vivemos um momento de grande ascensão no uso de plantas e seus produtos derivados para os mais diversos fins terapêuticos e, especialmente, nas doenças de grande impacto na saúde pública mundial, a exemplo do câncer.

A análise dessa tendência de uso na sociedade contemporânea é motivada por diversos fatores, com ênfase a percepção da sociedade, alicerçada no mito “se natural não faz mal”, que o uso terapêutico de plantas é natural, seguro, barato e eficaz; estimulada, ainda, pela carência de informações científicas das plantas empregadas para fins medicinais, sem comprovação da eficácia, espectro toxicológico e garantia de qualidade; o que expõe a população a riscos e perigos dado esse uso irracional.

No desenvolvimento da pesquisa Etnodirigida que fundamenta essa tese, foi possível comprovamos a abrangência e representatividade da Etnofarmacologia na constatação que, embora o estudo tenha sido realizado em área urbana, diversos entrevistados empregam empiricamente plantas no tratamento do câncer, com perfil de utilização ainda mais grave quando evidenciamos que tal prática não é do conhecimento dos profissionais de saúde; bem como pelos resultados que indicam que a maioria dos entrevistados refere uso associado de plantas aos demais recursos terapêuticos convencionais, principalmente os quimioterápicos; situação essa que implica em sérios riscos de graves eventos adversos, com destaque aos uso de plantas potencialmente tóxicas e as interações com os quimioterápicos.

Diante desse cenário, faz-se necessário o compromisso da nossa atuação, enquanto pesquisadores da UFMA, em parceria com as autoridades competentes, na transposição dos limites da pesquisa para a extensão, contemplando desenvolvimento e adoção de ações efetivas de Farmacovigilância na perspectiva de condutas educativas para garantia do tratamento aos pacientes de câncer com segurança, eficácia e qualidade.

Os resultados da pesquisa etnofarmacológica possibilitaram demonstrarmos, ainda, que embora algumas espécies vegetais referidas na população em estudo, já apresentem alguns estudos de investigação da atividade antitumoral, tais estudos são pontuais e inconclusivos, comprovando a necessidade de estudos mais robustos, o que deve estimular os estudos de validação na área.

E, ainda, ratificando o tão divulgado potencial da Etnofarmacologia na contribuição das investigações para Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) como estratégia mais promissora no difícil processo de seleção de espécies vegetais para estudos de

validação, foi possível selecionarmos *Kalanchoe daigremontiana* para bioprospecção, representando espécie vegetal de grande ocorrência e fácil cultivo, com resultados parciais, até o momento, promissores de atividade antitumoral, indicando a necessidade de continuidade dessa linha de pesquisa, quer na perspectiva de desenvolvimento de fitoterápico ou de fitofármaco.

Existe o reconhecimento que diante do universo representado pelos recursos naturais de origem vegetal a serem explorados cientificamente e do longo caminho na descoberta de novos medicamentos, quer fitoterápicos ou fitofármacos, para o tratamento eficaz e seguro do câncer, há muito a ser realizado. Mas visando contribuir no cumprimento das diversas etapas da P & D de novos agentes antitumorais, acreditamos que este estudo apresenta uma abordagem para busca de novas alternativas, bem como para minimizar riscos associados ao uso irracional.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-SALAM A, SHAHENDA ME, JEHAN BA. Antimicrobial and antioxidant activities of red onion, garlic and leek in sausage. *African Journal of Microbiology Research*, 8: 2574-2582, 2014.
- ABEBE W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 27: 391-401, 2002.
- ABENDROTH A, KLEIN R, SCHLAAK J, METZ KA, DOBOS GJ, LANGHORST J. Impressive picture of a melanosis coli after chronic anthraquinone laxative use - Is there an increased risk for colorectal cancer? *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 47: 579-582, 2009.
- ABOU ASSI R, DARWIS Y, ABDULBAQI IM, KHAN AA, VUANGHAO L, LAGHARI MH. *Morinda citrifolia* (noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(5): 691-707, 2017.
- ABREU BVB, BATISTA MCA, AZEVEDO CC, DUTRA RP, NOGUEIRA AMC, COSTA MCP, RIBEIRO MNS. Quantificação de polifenóis de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tiúba) coletado no cerrado maranhense. *Revista Ciências da Saúde*, 8: 18-24, 2006.
- ABREU MOURA AC, GONÇALVES CCS. Práticas integrativas e complementares para alívio ou controle da dor em oncologia. *Revista Enfermagem Contemporânea*, 9(1): 101-108, 2020.
- ABUBAKAR IB, UKWUANI-KWAJA AN, GARBA AD, SINGH D, MALAMI I, SALIHU TS, MUHAMMAD A, YAHAYA Y, SULE SM, AHMED SJ. Ethnobotanical study of medicinal plants used for cancer treatment in Kebbi state, North-west Nigeri, *Acta Ecologica Sinica*, 40(4): 306-314, 2020.
- ABUBAKAR IB, UKWUANI-KWAJA AN, OLAYIWOLA FS, MALAMI I, MUHAMMAD A, AHMED SJ, NURUDEEN QO, FALANA MB. An inventory of medicinal plants used for treatment of cancer in Kwara and Lagos state, Nigeria. *European Journal of Integrative Medicine*, 34: 1-43, 2020.
- ACÉSIO NO, CARRIJO GS, BATISTA TH, DAMASCENO JL, CÔRREA MB, TOZATTI MG, CUNHA WR, TAVARES DC. Assessment of the antioxidant, cytotoxic, and genotoxic potential of the *Annona muricata* leaves and their influence on genomic stability. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 80(23-24): 1290-1300, 2017.
- ADAKI S, ADAKI R, SHAH K, KARAGIR A. Garlic: review of literature. *Indian Journal of Cancer*, 51(4): 577-581, 2014.
- AGARWAL G, CARCACHE PJB, ADDO EM, KINGHORN AD. Current status and contemporary approaches to the discovery of antitumor agents from higher plants. *Biotechnology Advances*, 38, 107337, 2020.
- AGYARE C, SPIEGLER V, ASASE A, SCHOLZ M, HEMPEL G, HENSEL A. An ethnopharmacological survey of medicinal plants traditionally used for cancer treatment in the Ashanti region, Ghana. *Journal of Ethnopharmacology*, 212(15): 137-152, 2018.

AHMED SI, HAYAT MQ, TAHIR M, MANSOOR Q, ISMAIL M, KECK K, BATES RB. Pharmacologically active flavonoids from the anticancer, antioxidant and antimicrobial extracts of *Cassia angustifolia* Vahl. BMC Complementary and Alternative Medicine, 16(460): 1-9, 2016.

AILA (Aliança Internacional do Animal). Testes em animais. 2021. Disponível em: <http://www.aila.gov.br>. Acesso em: 08 jun 2021.

AJAMI M, VAZIRIJAVID R. Garlic (*Allium sativum* L.). Plant and Algae Extracts, 3(17): 227-234, 2019.

AKIMOTO M, IIZUKA M, KANEMATSU R, YOSHIDA M, TAKENAGA K. Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen species-mediated autoptic cell death. PLoS One, 10: e0126605, 2015.

ALAM K, HOQ O, UDDIN S. Medicinal plant *Allium sativum* – a review. Journal of Medicinal Plants Studies, 4(6): 72-79, 2017.

ALBUQUERQUE UP, LUCENA RFP, CUNHA LVFC. Métodos e técnicas na pesquisa etnobiológica e etnoecológica. Recife: NUPEEA. 2010. 558p.

ALBUQUERQUE UP, MEDEIROS PM, RAMOS MA, FERREIRA JÚNIOR WS, NASCIMENTO ALB, AVILEZ WMT, MELO JG. Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants? Revista Brasileira de Farmacognosia, 24: 110-115, 2014.

ALI BH, BLUNDEN G, TANIRA MO, NEMMAR A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. Food and Chemical Toxicology, 46: 409-420, 2008.

ALI HUSSAIN HE. Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant properties of combination of Curcumin from *Curcuma longa*, Linn, and partially purified product from *Abroma augusta*, Linn. in streptozotocin induced diabetes. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 17(2), 33-43, 2002.

ALI M, MRUTHUNJAYA K, NANDINI C, NABEEL M, ANJALI R, MANJULA SN. Evaluation of beneficial effects of *Morinda citrifolia* L. in presence of cisplatin on ehrlich's ascites carcinoma bearing mice. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 9(1): 305-312, 2018.

ALI-SHTAYEH MS, JAMOUS RM, JAMOUS RM. Herbal preparation use by patients suffering from cancer in Palestine. Complementary Therapies in Clinical Practice, 17(4): 235-240, 2011.

ALI-SHTAYEH MS, JAMOUS RM, SALAMEH NY, JAMOUS RM, HAMADEH AA. Complementary and alternative medicine use among cancer patients in Palestine with special reference to safety-related concerns. Journal of Ethnopharmacology, 187(1): 104-122, 2016.

ALIYE AP, IRYNA SM, YUSUF CG, KADIR B, MEVZULE Y, SUNDAS F, AMMAD AF. Rutin mediated targeting of signaling machinery in cancer cells. Cancer Cell International,

14(124): 1-5, 2014.

ALMEIDA A, SUYENAGA ES. Pharmacological effect of garlic (*Allium sativum* L.) and onion (*Allium cepa* L.) on the cardiovascular system: literature review. Brazilian Society for Food and Nutrition, 34(1): 185-197, 2009.

ALONSO-CASTRO AJ, VILLARREAL ML, SALAZAR-OLIVO L, GOMEZ-SANCHEZ M, DOMINGUEZ F, GARCIA-CARRANCA A. Mexican medicinal plants used for cancer treatment: pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. Journal of Ethnopharmacology, 133: 945-972, 2011.

ALTAMEME HJ, HADI MY, HAMEED IH. Phytochemical analysis of *Urtica dioica* leaves by fourier-transform infrared spectroscopy and gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy, 7(10): 238-252, 2015.

ALVARADO-PALACIOS QG, SAN MARTIN-MARTINEZ E, GOMEZ-GARCIA C, ESTANISLAO-GOMEZ CC, CASAÑAS-PIMENTEL R. Nanoencapsulation of the Aranto (*Kalanchoe daigremontiana*) aquoethanolic extract by nanospray dryer and its selective effect on breast cancer cell line. International Journal of Pharmacognosy and Phytochem Research, 7: 888-895, 2015.

ALVAREZ LDG, LACERDA YEC, SOUSA AKF, BRITO BS, SANTOS MG, MELO NFR. Potencial farmacológico de produtos naturais para o tratamento do câncer. Infarma: Ciências Farmacêuticas, 33(1): 31-40, 2021.

AMARAL FMM, OLIVEIRA MA, COUTINHO DF, GODINHO JWLS, CARTÁGENES MSS, NEIVA VA, NEIVA NETO RR, BASTOS WM. Estudo de validação de espécies vegetais: o elo entre o saber popular e o fitoterápico. Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas. 1. ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 2021. p.11-32.

AMARAL RC, SANTOS SA, ANDRADE LN, SANTOS EWP, LIMA FC, BARBOSA TC, SEVERINO P, CARVALHO AA. Contribuição dos produtos naturais para o desenvolvimento de tratamentos para o câncer. Ciências Biológicas e de Saúde Unit, 5(2): 119-134, 2019b.

AMARAL RG, DOS SANTOS SA, ANDRADE LN, SEVERINO P, CARVALHO AA. Natural products as treatment against cancer: a historical and current vision. Clinics in Oncology, 4(1562): 1-5, 2019a.

ANDRADA JMLP, CASTILHA SL, OLVERA MDF, VIDAL AA. Hepatotoxicidad grave asociada al consumo de Noni (*Morinda citrifolia*). Revista Espanhola de Enfermidades Digestivas, 99(3): 173-181, 2007.

ANSARI JA, AHMAD MK, KHAN AR, FATIMA N, KHAN HJ, RASTOGI N, MISHRA DP, MAHDI AA. Anticancer and Antioxidant activity of *Zingiber officinale* Roscoe rhizome. Indian Journal of Experimental Biology, 54: 767-773, 2016.

ARRUDA D, SOUZA B, SANTOS V, LIMA L, SANTOS V. Use of medicinal plants in Umbanda and Candomblé in a cultural association in the municipality of Puxinanã, Paraíba, Brazil. Revista Verde 14(5): 692-696, 2019.

ASARE G, AFRIYIE D, NGALA R, ABUTIATE H, DOKU D, MAHMOOD S, RAHMAN H. Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes Integrative Cancer Therapies, 14 (1): 65-74, 2014.

ASHIDI JS, HOUGHTON PJ, HYLANDS PJ, EFFERTH T. Ethnobotanical survey and cytotoxicity testing of plants of South-western Nigeria used to treat cancer, with isolation of cytotoxic constituents from *Cajanus cajan* Millsp. Leaves. Journal of Ethnopharmacology, 128(2): 501-512, 2010.

AVTANSKI D, PORETSKY L. Phyto-polyphenols as potential inhibitors of breast cancer metastasis. Molecular Medicine, 24(1): 29, 2018.

AZIZ MY, OMAR AR, SUBRAMANI T, YEAP SK, HO WY, ISMAIL NH. Damnacanthal is a potent inducer of apoptosis with anticancer activity by stimulating p53 and p21 genes in MCF-7 breast cancer cells. Oncology Letters, 7: 1479-1484, 2014.

BABOVIC N, DJILAS S, JADRANIN M, VAJS V, IVANOVIC J, PETROVIC S, ZIZOVICA I. Supercritical carbon dioxide extraction of antioxidant fractions from selected Lamiaceae herbs and their antioxidant capacity. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 11: 98-107, 2010.

BÁEZ M, TORRES EI, GRUSZYCKI AE, ALBA DA, VALENZUELA GM, GRUSZYCKI MR. Actividad antioxidante y antiinflamatoria en extractos hidroalcohólicos de *Kalanchoe daigremontiana* Raym. -Hamet & H. Perrier. Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacéuticas., 50(1), 86-99, 2021.

BAK MJ, OK S, JUN M, JEONG WS. 6-shogaol rich extract from ginger up regulates the antioxidant defense systems in cells and Mice. Molecules, 17(7): 8037-8055, 2012.

BALASANKAR D, VANILARASU K, PREETHA PS, RAJESWARI S, UMADEVI M, BHOWMIK D. Senna - A Medical Miracle Plant, Journal of Medicinal Plants Studies, 1(3): 41-47, 2013.

BALICK MJ, COX PA. Plants, people and culture: the science of ethnobotany. New York: HPHLP, 1996.

BARBOSA AF, COSTA ICM, ZUCOLOTTI SM, GIORDANI RB. *Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o uso do noni. Revista Fitos, 11(2): 119-249, 2017.

BASILA D, YUAN CS. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. Thrombosis Research, 117: 49-53, 2005.

BASSANI VL, PETROVICK P. Desenvolvimento tecnológico de produtos farmacêuticos a partir de produtos naturais. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.129-145.

BATISTA NT, TRETTENE ADS, FARINHA FT, NUNES CRM, RAZERA APR. Espiritualidad en la concepción del paciente oncológico en tratamiento antineoplásico. Revista Bioética, 29: 791-797, 2022.

BATRA P, SHARMA AK. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *Biotechnology*, 3: 439-459, 2013.

BAYER V, AMAYA B, BANIEWICZ D, CALLAHAN C, MARSH L, MCCOY AS. Cancer immunotherapy: an evidence-based overview and implications for practice. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21(2): 13-21, 2017.

BEDNARCZUK VO, VERDAM MCS, MIGUEL MD, MIGUEL OG. Testes *in vitro* e *in vivo* utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. *Visão Acadêmica*, 11(2): 43-50, 2010.

BENEDITO VL, BENNE PHC, MARIETTO D, MAGALE L, MONFERDINI E, SALTÃO RQ, EUGÊNIO C. Manejo farmacológico e não farmacológico de pacientes oncológicos em cuidados paliativos. In: *Anais do VII Congresso Médico Universitário São Camilo*. São Paulo: Blucher, 2020. p.153-163.

BERRINGTON D, LALL N. Anticancer activity of certain herbs and spices on the cervical epithelial carcinoma (HeLa) cell line. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012 (564927): 1-11, 2012.

BESSA NGFD, BORGES JCM, BESERRA FP, CARVALHO RHA, PEREIRA MAB, FAGUNDES R, CAMPOS SL, RIBEIRO LU, QUIRINO MS, CHAGAS-JUNIOR AF, ALVES A. Prospecção fitoquímica preliminar de plantas nativas do cerrado de uso popular medicinal pela comunidade rural do assentamento vale verde - Tocantins. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 15(4): 692-707, 2013.

BETANCUR-GALVIS LA, SAEZ J, GRANADOS H, SALAZAR A, OSSA JE. Antitumor and antiviral activity of Colombian medicinal plant extracts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94: 531-535, 1999.

BILIA AR, BERGONZI MC. The G115 standardized ginseng extract: an example for safety, efficacy, and quality of an herbal medicine. *Journal of Ginseng Research*, 44(2): 179-193, 2020.

BLANCO MCSG, MING LC, MARQUES MOM, BOVI OA. Drying temperature effects in rosemary essential oil content and composition. *Acta Horticulturae*, 569: 99-103, 2002.

BOEIRA CP, PIOVESAN N, SOQUETTA MB, FLORES DCB, LUCAS BN, BARIN JS, ROSA CS, TERRA NN. Ultrasonic assisted extraction to obtain bioactive, antioxidant and antimicrobial compounds from marcela. *Ciência Rural*, 48(6): 20170772, 2018.

BOGUCKA-KOCKA A, ZIDORN C, KASPRZYCKA M, SZYMCZAK G, SZEWCZYK K. Phenolic acid content, antioxidant and cytotoxic activities of four *Kalanchoe* species. *Saudi Journal of Biological Science*, 25(4): 622-630, 2018.

BOIVIN D, LAMY S, LORD-DUFOUR S, JACKSON J, BEAULIEU E, CÔTÉ M, MOGHRABI A, BARRETE S, GINGRAS D, BÉLIVEAU R. Antiproliferative and antioxidant activities of common vegetables: a comparative study. *Food Chemistry*, 112: 374-380, 2009.

BONASSA EMA, GATO MIR. Esquemas antineoplásicos. In: BONASSA EMA, GATO MIR. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2012. p.531-624.

BONGIORNO PB, FRATELLONE PM, LOGIUDICE P. Potential Health Benefits of Garlic (*Allium Sativum*): a narrative review, *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 5(1): 1-24, 2008.

BONNEAU N, CYNOBER T, JULIAN JC, CHAMPY PH. qNMR Quantification of Annonaceous Acetogenins in Crude Extracts of *Annona muricata* L. Fruit Pulp. *Phytochemical Analysis*, 28(4): 251-256, 2017.

BONOW CT, CEOLIN T, LOPES CV, ZILLMER JGV, VARGAS NRC, HECK RM. Plantas medicinais utilizadas na autoatenção por pessoas com câncer em cuidado paliativo. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 29: 1-16, 2020.

BOONTHA S, KAEWJAIBOON N, RATTANATANYAPAT P, NANTO W, TAOLAM S, BURANRAT B, PITAKSUTTEEPONG T. Cytotoxicity and cell migration suppression by noni fruit extract on Michigan Cancer Foundation-7 human breast cancer cells and development of topical microemulsions. *Pharmacognosy Magazine*, 14(59): 499-506, 2018.

BOREK C. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *Journal of Nutrition*, 131(3): 1010-1015, 2001.

BORGES MS, PERES FIG, OLIVEIRA DM, BERRETTA AA, HORI JI. Utilização do mel como terapia complementar: uma revisão sobre as propriedades biológicas associadas ao mel. *Brazilian Applied Science Review*, 5(2): 1027-1045, 2021.

BORGES RAM, OLIVEIRA VB. Riscos associados ao uso de plantas medicinais durante o período da gestação: uma revisão. *Revista UNIANDRADE*, 16(2): 101-108, 2015.

BORKOWSKA A, KNAP N, ANTOSIEWICZ J. Diallyl trisulfide is more cytotoxic to prostate cancer cells PC-3 than to noncancerous epithelial cell line PNT1A: a possible role of p66Shc signaling axis. *Nutrition and Cancer* 65, 711–717, 2013.

BOTELHO BJS, DE BARCELOS BEM, DE OLIVEIRA SOARES J, SILVA LLL, PESSOA LMM, LOMEZ EDSL, AZEVEDO DQ. Análise prospectiva da terapia homeopática aplicada ao paciente oncológico-Uma Revisão Bibliográfica Sistemática, do tipo integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(6): 28321-28339, 2021.

BOTTENBERG MM, WALL GC, HARVEY RL, HABIB S. Oral *Aloe vera*-induced hepatitis. *Annals of Pharmacotherapy*, 41: 1740-1743, 2007.

BOUDREAU MD, BELAND FA, NICHOLS JA, POGRIBNA M. Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized whole leaf extract of *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study). *National Toxicology Program Technical Report Series*, 577: 1-266, 2013.

BOY FR, CASQUETE R, MARTÍNEZ A, CÓRDOBA MG, RUÍZ-MOYANO S, BENITO MJ. Antioxidant, antihypertensive and antimicrobial properties of phenolic compounds obtained from native plants by different extraction methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5): 2475, 2021.

BRAGA FC, RATES SMK, SIMÕES CMO. Avaliação de eficácia e segurança de produtos naturais candidatos a fármacos e medicamentos. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.53-68.

BRANDÃO HN, DAVID JP, COUTO RD, NASCIMENTO JAP, DAVID JM. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. Química Nova. 33(6): 1359-1369, 2010.

BRANDÃO MGL. Importância dos registros históricos na investigação e utilização de produtos naturais. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.29-38.

BRAND-WILLIAMS W, CUVELIER ME, BERSET C. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. LWT - Food Science and Technology, 28: 25-30, 1995.

BRASIL. Decreto nº 8.772, de 11 de maio de 2016. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. DOU, 2016.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6.ed. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26 de 09 de março de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. DOU, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 849, de 27 de março de 2017. Inclui a Arteterapia, Ayurveda, Biodança, Dança Circular, Meditação, Musicoterapia, Naturopatia, Osteopatia, Quiropraxia, Reflexoterapia, Reiki, Shantala, Terapia Comunitária Integrativa e Yoga à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. DOU, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informa Técnico nº 25, de 29 de maio de 2007. Esclarecimentos sobre as avaliações de segurança realizadas de produtos contendo *Morinda citrifolia*, também conhecida como noni. DOU, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2006b. Portaria ANVISA-MS nº 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. DOU, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2006a. Decreto nº 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. DOU, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 702, de 21 de março de 2018. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. DOU, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 136p.

BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL RL, TORRE LA, JEMAL A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians*, 68(1): 394- 424, 2018.

BRITO C, PORTELA, MC, VASCONCELLOS, TLM. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. *Revista de Saúde Pública*, 48(2): 284-295, 2014.

BYG A, BALSLEV H. Diversity and use of palms in Zahamena, eastern Madagascar. *Biodiversity and Conservation*, 10: 951-970, 2001.

CAMPOS JF, DOS SANTOS HF, BONAMIGO T, DE CAMPOS DOMINGUES NL, DE PICOLI SOUZA K, DOS SANTOS EL. Stingless bee propolis: new insights for anticancer drugs. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021: 1-18, 2021.

CAMPOS SC, SILVA CG, CAMPANA PRV, ALMEIDA VL. Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 18: 373-382, 2016.

CAPASSO A. Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules*, 18: 690-700, 2013.

CARDOSO CMZ, SILVA CP, YAMAGAMI K, LOPES RP, SANTOS F, BOSSANI I, JESUÍNO I, GERES F, MARTORIE JUNIOR T, GRAÇA M, KANEKO B, PAVANI E, INOWE C. Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopáticos. *Revista Fitos*, 4(1): 56-69, 2009.

CARLSON EE. Natural products as chemical probes. *ACS Chemical Biology*, 5: 639-653, 2010.

CARNEIRO ALC, COMARELLA L. Principais interações entre plantas medicinais e medicamentos. *Rev. Saúde Desenvolvimento* 9(5): 4-19, 2016.

CARVALHO LM. Orientações técnicas para o cultivo de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. Aracaju: Embrapa Tabuleiros Costeiros, 2015.

CASTRO E SILVA IM, LANCELLOTTI LPC. Health-Related Quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy in Brazil. *International Journal of General Medicine*, 23(14): p.10265-10270, 2021.

CASTRO MR, FIGUEIREDO FF. Saberes tradicionais, biodiversidade, práticas integrativas e complementares: o uso de plantas medicinais no SUS. *Hygeia*, 15(31): 56-70, 2019.

CATHCART P, STEBBING J. *Aloe vera*, a natural cancer soother? *Lancet Oncology*, 17(4): 421, 2016.

CECHINEL-ZANCHETT CC. Estudos pré-clínicos e clínicos de espécies vegetais selecionadas de países pertencentes ao Mercosul e aspectos toxicológicos, *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 29(4): 284-301, 2017.

CEE (Centro de Estudos Etnobotânicos e Etnofarmacológicos). Etnobotânica e Etnofarmacologia. 2021. Disponível em: <http://www.cee.unifesp.br/etnofarmacologia.htm>. Acesso em: 10 set 2021.

CHAILLOU LL, HERRERA HA, MAIDANA JF. Estudo de própolis de Santiago Del Estero, Argentina. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 24(1): 11-15, 2004.

CHAKRABORTY D, BISHAYEE K, GHOSH S, BISWAS R, MANDAL SK, KHUDA-BUKHSH AR. [6]-Gingerol induces caspase 3 dependent apoptosis and autophagy in cancer cells: Drug-DNA interaction and expression of certain signal genes in HeLa cells. *European Journal of Pharmacology*, 694(1): 20-29, 2012.

CHAN JY, YUEN AC, CHAN RY, CHAN SW. A review of the cardiovascular benefits and antioxidant properties of allicin. *Phytotherapy Research*, 27: 637-646, 2013.

CHANA-J-KACZMAREK J, ULIKOWSKA M, DUDEK-MAKUCH M. Investigation on biological activity of the juice from leaves of *Kalanchoe daigremontiana*. *Postepy Fitoterapii*, 20(1): 3-9, 2019.

CHAN-BLANCO Y, VAILLANT F, MERCEDES PEREZ A, REYNES M, BRILLOUET JM, BRAT P. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19(6-7): 645-654, 2006.

CHANG FR, WU YC. Novel cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *Journal of Natural Products*, 64: 925-931, 2001.

CHANG K, KUO C. 6-Gingerol modulates proinflammatory responses in dextran sodium sulfate (DSS)-treated Caco-2 cells and experimental colitis in mice through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) activation. *Food & Function*, 6: 3334-3341, 2015.

CHIKARA S, NAGAPRASHANTHA LD, SINGHAL J, HORNE D, AWASTHI S, SINGHAL SS. Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Letters*, 413: 122-134, 2018.

CHO O, HWANG HS, LEE BS, OH YT, KIM CH, CHUN M. Met inactivation by S-allylcysteine suppresses the migration and invasion of nasopharyngeal cancer cells induced by hepatocyte growth factor. *Radiation Oncology Journal*, 33(4): 328-336, 2015.

CHOLONGITAS E, KATSOUDAS S, DOURAKIS S. Henoch-Schonlein purpura associated with *Aloe vera* administration. *European Journal of Internal Medicine*, 16: 59-60, 2005.

COLINA-COCA C, GONZÁLEZ-PEÑA D, ANCOS B, SÁNCHEZ-MORENO C. Dietary onion ameliorates antioxidant defence, inflammatory response, and cardiovascular risk biomarkers in hypercholesterolemic Wistar rats. *Journal of Functional Foods*, 36: 300-309, 2017.

COLÍN-GONZÁLEZ AL, SANTANA RA, SILVA-ISLAS CA, CHÁNEZ-CÁRDENAS ME, SANTAMARÍA A, MALDONADO PD. The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract and S-allylcysteine-induced protection. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 907162, 2012.

CORIA-TÉLLEZ A, MONTALVO-GONZALEZ E, YAHIA E, OBLEDO-V'AZQUEZ E. *Annona muricata*: a comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 11: 662-691, 2018.

CORRADO C, RAIMONDO S, SAEVA L, FLUGY AM, DE LEO G, ALESSANDRO R. Exosome-mediated crosstalk between chronic myelogenous leukemia cells and human bone marrow stromal cells triggers an interleukin 8-dependent survival of leukemia cells. *Cancer Letters*, 348: 71-76, 2014.

CORREIA BC, TRINDADE JK, ALMEIDA AB. Fatores correlacionados à automedicação entre os jovens e adultos - uma revisão integrativa da literatura. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, 2(1): 57-61, 2019.

COSTA ARFC, ROCHA RS, FEITOSA RMM, OLIVEIRA KKD, COELHO WAC. Práticas integrativas e complementares em saúde no cotidiano de crianças com câncer. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, 92(30): 52-92, 2020.

COSTA EFF, FÜRBRINGER SC, DA SILVA MR, DA SILVA MARTINS GM, MULATINHO JB. Terapias alternativas utilizadas em pacientes oncológicos em cuidados paliativos: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Enfermagem*, 11: e7066, 2021.

COSTA TC, LOPES M, ANJOS ACY, ZAGO MMF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: an integrative review of the literature. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 49(2): 0335-0345, 2015.

COSTA TN. Avaliação da toxicidade aguda e subcrônica do *Aspidosperma subincanum* (Apocynaceae) em camundongos. 2013. 68p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2013.

COUTINHO DM, AMARAL FMM, LUZ TRA, BRITO MCA, ALMEIDA JS, PIMENTEL KBA, SILVA MVS. Prescrição em fitoterapia: orientações para profissionais da área de saúde visando o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Ciências da Saúde: Avanços Recentes e Necessidades Sociais* 2. 2. ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 2020, p.219-252.

CURCIARELLO J, DE ORTUZAR S, BORZI S, BOSIA D. Severe acute hepatitis associated with intake of *Aloe vera* tea. *Gastroenterology & Hepatology*, 31: 436-438, 2008.

DA SILVA MGC, AMORIM RNL, CÂMARA CC, FONTENELE NETO JD, SOTO-BLANCO B. Acute and sub-chronic toxicity of aqueous extracts of *Chenopodium ambrosioides* leaves in rats. *Journal of Medicinal Food*, 17: 979-984, 2014.

DABAGUE ICM, DESCHAMPS C, MÓGOR AF, SCHEER AP, CÔCCO L. Teor e composição de óleo essencial de rizomas de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) após diferentes períodos de secagem. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 13(1): 79-84, 2011.

DAI Y, HOGAN S, SCHMELZ EM, JU YH, CANNING C, ZHOU K. Selective growth Inhibition of human breast cancer cells by graviola fruit extract in vitro and in vivo involving downregulation of EGFR expression. *Nutrition and Cancer.*, 63: 795-801, 2011.

DALMEDICO MM, TOLEDO CMD, HEMBECKER PK, ÁVILA JLS, CARVALHO CKLD, IOSHII SO. Acupuntura no alívio da dor oncológica: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. *Fisioterapia em Movimento*, 34: e34203 2021.

DAMEN A, EXLINE J, PARGAMENT K, YAO Y, CHOCHINOV H, EMANUEL L, HANDZO G, WILKIE DJ, FITCHETT G. Prevalence, predictors and correlates of religious and spiritual struggles in palliative cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 62(3): 139-147, 2021.

DAMERY S, GRATUS C, GRIEVE R, WARMINGTON S, JONES J, ROUTLEDGE P, GREENFIELD S, DOWSWELL G, SHERRIFF J, WILSON S. The use of herbal medicines by people with cancer: a cross-sectional survey. *British Journal of Cancer*, 104(6): 927-933, 2011.

DE SOUZA K, TCHACONDO T, DJIKPO TCHIBOZO MA, ABDOUL-RAHAMAN S, ANANI K, KOUDOUVO K, BATAWILA K, AGBONON A, SIMPORE J, DE SOUZA C. Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus and hypertension in the Central Region of Togo. *Pharmaceutical Biology*, 49: 1286-1297, 2011.

DEGENHARDT RT, FARIAS IV, GRASSI LT, FRANCHI GC, NOWILL AE, BITTENCOURT CM, WAGNER TM, DE SOUZA MM, CRUZ AB, MALHEIROS A. Characterization and evaluation of the cytotoxic potential of the essential oil of *Chenopodium ambrosioides*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 26: 56-61, 2016.

DHAR ML, DHAR MM, DHAWAN BN, MEHROTRA BN, RAY C. Screening of Indian plants for biological activity: I. *Indian Journal of Experimental Biology*, 6: 232-247, 1968.

DIAS DA, URBAN S, ROESSNER U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2(4): 303-336, 2012.

DIAS ECM, TREVISAN DD, NAGAI SC, RAMOS NA, SILVA EM. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 41(2): 297-307, 2017.

DIDEM DO, BERRIN O, SELDA O, FATMA E. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids. *Microbiology Research*, 165: 496-504, 2010.

DIRSCH VM, GERBES AL, VOLLMAR AM. Ajoene, a compound of garlic, induces apoptosis in human promyeloleukemic cells, accompanied by generation of reactive oxygen species and activation of nuclear factor kappa B. *Molecular Pharmacology*, 53: 402-407, 1998.

DUONG TH, BENIDDIR MA, TRUNG NT, PHAN CD, VO VG, NGUYEN VK, LE QL, NGUYEN HD, LE POGAM P. Atypical lindenane-type sesquiterpenes from *Lindera myrrha*. *molecules*, 25(1830): 1-9, 2020.

DUTRA RP, NOGUEIRA AMC, MARQUES RRO, COSTA MCP, RIBEIRO MNS. Avaliação farmacognóstica de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tiúba) em municípios da Baixada maranhense, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(4): 557-562, 2008.

DUTRA VC. Dossiê Técnico: identificação de plantas medicinais. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro – REDETEC. Rio de Janeiro: Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas, 2011.

EFFERTH T, OLBRICH A, SAUERBREY A, ROSS DD, GEBHART E, NEUGEBAUER M. Activity of ascaridol from the anthelmintic herb *Chenopodium anthelminticum* L. against sensitive and multidrug-resistant tumor cells. *Anticancer Research*, 22: 4221-4224, 2002

EID SY, EL-READIN MZ, FATANI SH, ELDIN EEMN, WINK M. Natural products modulate the multifactorial multidrug resistance of cancer. *Pharmacology & Pharmacy*, 6: 146-176, 2015.

EL-AASR M, FUJIWARA Y, TAKEYA M, IKEDA T, TSUKAMOTO S, ONO M, NAKANO D, OKAWA M, KINJO J, YOSHIMITSU H, NOHARA T. Onionin A from *Allium cepa* inhibits macrophage activation. *Journal of Natural Products*, 73(7): 1306-1308, 2010.

ELISABETSKY E, SOUZA GC. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS: Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. p.107-122.

EL-SHAMY A, FATHY FI, ABDEL-RAHMAN EH, SABRY MM. Phytochemical, biological and botanical studies of *Kalanchoe blossfeldiana* Poelln. *International Journal of Pharmacy*, 104: 189-205, 2013.

ENGDAL S, KLEPP O, NILSEN OG. Identification and Exploration of Herb-Drug Combinations Used by Cancer Patients. *Integrative Cancer Therapies*, 8(1): 29-36, 2009.

ESMAT AY, TOMASETTO C, RIO MC. Cytotoxicity of a natural anthraquinone (Aloin) against human breast cancer cell lines with and without ErbB-2: Topoisomerase II-alpha coamplification. *Cancer Biology & Therapy*, 5(1): 97-103, 2006.

FAN JZ, YANG X, BI ZG. The effects of 6-gingerol on proliferation, differentiation, and maturation of osteoblast-like MG-63 cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(7): 637-643, 2015.

FASINU PS, RAPP GK. Herbal interaction with chemotherapeutic drugs - a focus on clinically significant findings. *Frontiers in Oncology*, 9: 1-10, 2019.

FEITOSA VMC, FREIRE YMT, CAPUXÚ HB, DÓIA FILHO RL, DE SOUSA MNA. Impacto da terapia Reiki no bem-estar dos pacientes oncológicos: Uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(9): e10210917751, 2021.

FÉLIX-SILVA J, SILVA-JUNIOR AA, ZUCOLOTTO SM, FERNANDES-PEDROSA MF. Medicinal Plants for the treatment of local tissue damage induced by snake venoms: an overview from traditional use to pharmacological evidence. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017: 1-52, 2017.

FELTEN RD, MAGNUS K, SANTOS L, SOUZA AH. Interações medicamentosas associadas a fitoterápicos fornecidos pelo sistema único de saúde. *Revista Inova Saúde*, 4(1): 47-64, 2015.

FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, PARKIN DM, PIÑEROS M, ZNAOR A, BRAY F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4): 778-789, 2021.

FERNANDES JM, ORTIZ S, PADILHA M, TAVARES R, MANDOVA T, RODRIGUES D, ARAÚJO EL, ANDRADE AW, MICHEL S, GROUGNET R, ZUCOLOTTO SM. *Bryophyllum pinnatum* markers: CPC isolation, simultaneous quantification by a validated UPLC-DAD method and biological evaluations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 193: 113682, 2021.

FERREIRA ET, SANTOS ES, MONTEIRO JS, GOMES MSM, MENEZES RAO, SOUZA MJC. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. *Brazilian Journal of Health Review*, 2(3): 1511-1523, 2019.

FERREIRA PM, DE SOUZA TC, FREITAS OS, BRESSAN VR, DE ALMEIDA SILVA LJ, DE SOUZA TERRA F. Uso das práticas integrativas e complementares pela enfermagem em pessoas com câncer: revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1): 1841-1858, 2021.

FERREIRA PMP, FARIAS DF, VIANA MP, SOUZA TM, VASCONCELOS IM, SOARES BM, PESSOA C, COSTA-LOTUFO LV, MORAES MO, CARVALHO AFU. Study of the antiproliferative potential of seed extracts from Northeastern Brazilian plants. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 83(3): 1045-1058, 2011.

FERREIRA TTD. Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais empregadas em crianças no município de São Luís, Maranhão, Brasil. 2018. 123f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

FITRI SURA, NURSISWATI N, HAROEN H, HERLIANI YK, HARUN H. Spiritual Well-Being among Women with Breast Cancer: A Scoping Review. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 18(3): 314-322, 2022.

FONTENELE RP, SOUSA DMP, CARVALHO ALM, OLIVEIRA FA. Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI). *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, 18 (8): 2385-2394, 2014.

FORMAGIO AS, VIEIRA MC, VOLOBUFF CR, SILVA MS, MATOS AI, CARDOSO CA, FOGLIO MA, CARVALHO JE. *In vitro* biological screening of the anticholinesterase and

antiproliferative activities of medicinal plants belonging to Annonaceae. *Brazilian Journal of Medical and Biology Research*, 48(4): 308-315, 2015.

FOSTER M, HUNTER D, SAMMAN S. Evaluation of the nutritional and metabolic effects of *Aloe vera*. In: BENZIE IFF, WACHTEL-GALOR S. (eds.) *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2. ed. Boca Raton: CRC, 2011.

FRANCO CL, SANTOS ES, RIBEIRO CJN, SANTOS KOCA, DA SILVA SANTOS M, OLIVEIRA MIN, NUNES MS, ALVES JAB, RIBEIRO MCO. Métodos não farmacológicos no alívio da dor relacionada ao rastreamento e diagnóstico do câncer de mama: revisão de escopo. *Research, Society and Development*, 10(10): 19173, 2021.

FREDOTOVIC Z, ŠPRUNG M, SOLDÓ B, LJUBENKOV I, BUDIC-LETO I, BILUŠIĆ T, CIKES-CULIĆ V, PUIZINA J. Chemical Composition and Biological Activity of *Allium cepa* L. and *Allium x cornutum* (Clementi ex Visiani 1842) Methanolic Extracts. *Molecules*, 2017, (22030448), 2017.

FREITAS JÚNIOR LM, ALMEIDA JÚNIOR EB. Medicinal plants for the treatment of obesity: ethnopharmacological approach and chemical and biological studies. *American Journal of Translational Research*, 9(5): 2050-2064, 2017.

FREITAS VS, RODRIGUES RAF, GASPI FOG. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 16(2): 299-307, 2014.

FURUSAWA E, HIRAZUMI A, STORY S, JENSEN J. Antitumor potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) on sarcoma 180 ascites tumor in mice. *Phytotherapy Research*, 17(10): 1158-1164, 2003.

GADANO A, GURNI A, CARBALLO MA. Argentine folk medicine: genotoxic effects of Chenopodiaceae family. *Journal of Ethnopharmacology*, 103: 246-251, 2006.

GADANO A, GURNI A, LÓPEZ P, FERRARO G, CARBALLO M. *In vitro* genotoxic evaluation of the medicinal plant *Chenopodium ambrosioides* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 11-16, 2002.

GAO Y, KUOK KI, JIN Y, WANG R. Biomedical applications of *Aloe vera*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 8: 1-13, 2018.

GARCÍA-VILAS JA, QUESADA AR, MEDINA MA. The noni anthraquinone damnacanthal is a multi-kinase inhibitor with potent anti-angiogenic effects. *Cancer Letters*, 385: 1-11, 2017.

GAUI MFD. Interações Medicamentosas no Paciente Oncológico. *Revista Onco&*, 1: 19-23, 2010.

GAVAMUKULYA Y, ABOU-ELELLA F, WAMUNYOKOLI F, EL-SHEMY HA. Phytochemical screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7: 355-363, 2014.

GAVAMUKULYA Y, WAMUNYOKOLI F, EL-SHEMY HA. *Annona muricata*: is the

natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific Journal of Tropical. Medicine*, 10(9): 835-848, 2017.

GAYATRI D, EFREMOV L, KANTELHARDT EJ, MIKOLAJCZYK R. Quality of life of cancer patients at palliative care units in developing countries: systematic review of the published literature. *Quality of Life Research*, 30(2): 315-343, 2021.

GE C, LI R, SONG X, QIN S. Advances in evidence-based cancer adoptive cell therapy. *Chinese Clinical Oncology*, 6(2): 1-18, 2017.

GEORGE VC, KUMAR DR, RAJKUMAR V, SURESH PK, ASHOK K. Quantitative assessment of the relative antineoplastic potential of the n-butanolic leaf extract of *Annona muricata* Linn. In normal and immortalized human cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*., 13: 699-704, 2012.

GERAN RI, GREENBERG NH, MACDONALD MM, SCHUMACHER AM. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. *Cancer Chemotherapy Reports*, 3: 59-61, 1972.

GHANTE MH, JAMKHANDE PG. Role of pentacyclic triterpenoids in chemoprevention and anticancer treatment: an overview on targets and underlying mechanisms. *Journal of Pharmacopuncture*, 22(2): 55-67, 2019.

GHAREEB MA, SAAD AM, ABDOU AM, REFAHY LAG, AHMED WS. A new kaempferol glycoside with antioxidant activity from *Chenopodium ambrosioides* growing in Egypt. *Orient Journal of Chemistry*, 32: 3053-3061, 2016.

GHASEMZADEH A, JAAFAR HZE, RAHMAT A. Optimization protocol for the extraction of 6-gingerol and 6-shogaol from *Zingiber officinale* var. *rubrum* Theilade and improving antioxidant and anticancer activity using response surface methodology. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15: 258-265, 2015.

GOBBO-NETO L, LOPES N. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*, 30: 374-381, 2007.

GODINHO JWLS. Estudo de validação de *Attalea speciosa* Mart. ex. Spreng: aspectos da etnofarmacologia e química. 2017. 132 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2017.

GRANDI TSM. Tratado das Plantas Medicinais: mineiras, nativas e cultivadas. Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio, 2014.

GROMEK K, DRUMOND N, SIMAS P. Pharmacovigilance of herbal medicines. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 27: 55-65, 2015.

GROSSE Y, LOOMIS D, LAUBY-SECRETAN B, EL GHISSASSI F, BOUVARD V, BENBRAHIM-TALLAA L, GUHA N, BAAN R, MATTOCK H, STRAIF K, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER MONOGRAPH WORKING

GROUP. Carcinogenicity of some drugs and herbal products. *Lancet Oncology*, 14: 807-808, 2013.

GRZANNA R, LINDMARK L, FRONDOZA CG. “Ginger - an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *Journal of Medicinal Food*, 8(2): 125-132, 2005.

GUERINI MM, OLIVEIRA CRV, REIS BCC. Tratamento da dor crônica no paciente oncológico: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 4: e9885, 2022.

GUILHERMINO JF, SIANI AC, QUENTAL C, BOMTEMPO JV. Desafios e complexidade para inovação a partir da biodiversidade brasileira. *Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica*, 4(1): 18-30, 2012.

GULUMIAN M, YAHAYA ES, STEENKAMP V. African Herbal Remedies with Antioxidant Activity: A Potential Resource Base for Wound Treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018: 4089541, 2018.

GUO X, MEI N. *Aloe vera*: A review of toxicity and adverse clinical effects. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 34(2): 77-96, 2016.

GUO X, ZHANG S, DIAL SL, BOUDREAU MD, XIA Q, FU PP, LEVY DD, MOORE MM, MEI N. In vitro investigation of the mutagenic potential of *Aloe vera* extracts. *Toxicology Research*, 3: 487-496, 2014.

HAMIZA OO, REHMAN MU, KHAN R, TAHIR M, KHAN AQ, LATEEF A, SULTANA S. Chemopreventive effects of aloin against 1,2-dimethylhydrazine-induced preneoplastic lesions in the colon of Wistar rats. *Human & Experimental Toxicology*, 33: 148-163, 2014.

HAMMAN JH. Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. *Molecules*, 13: 1599-1616, 2008.

HANSRA DM, SILVA O, MEHTA A, AHN E. Patient with metastatic breast cancer achieves stable disease for 5 years on graviola and Xeloda after progressing on multiple lines of therapy. *Breast Cancer Research*, 3(3): 84-87, 2014.

HE ZH, HUANG YQ, WENG SF, TAN YR, HE TP, QIN YM, LIANG NC. Effect of Aloe emodin on invasion and metastasis of high metastatic breast cancer MDAMB-231 cells. *Zhong Yao Cai*, 36(9): 1481-1485, 2013.

HEDVAT M. Selected Approaches for Rational Drug Design and High Throughput Screening to Identify Anti-Cancer Molecules, Anti-Cancer Agents. *Medicinal Chemistry*, 12(9): 1143-1155, 2012.

HELENO SA, MARTINS A, QUEIROZ MJRP, FERREIRA ICFR. Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. *Food Chemistry*, 173: 501-513, 2015.

HINDMARCH T, DALRYMPLE J, SMITH M, BARCLAY S. Spiritual interventions for cancer pain: a systematic review and narrative synthesis. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 12: 1: 1-9, 2022.

HOLLERHAGE M, ROSLER TW, BERJAS M, LUO R, TRAN K, RICHARDS KM, SABAA-SRUR AU, MAIA JGS, DE MORAES MR, GODOY HT, HOGLINGER GU, SMITH RE. Neurotoxicity of Dietary Supplements from Annonaceae Species. *International Journal of Toxicology*, 34(6): 543-550, 2015.

HOLOHAN C, VAN SCHAEYBROECK S, LONGLEY DB, JOHNSTON PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10): 714-726, 2013.

HORNICK CA, MYERS A, SADOWSKA-KROWICKA H, ANTHONY CT, WOLTERING EA. Inhibition of angiogenic initiation and disruption of newly established human vascular networks by juice from *Morinda citrifolia* (noni). *Angiogenesis*, 6(2): 143-149, 2003.

HSIANG CY, CHENG HM, LO HY, LI CC, CHOU PC, LEE YC, HO TY. Ginger and zingerone ameliorate lipopolysaccharide-induced acute systemic inflammation in mice, assessed by nuclear factor-kb bioluminescent imaging. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63: 6051-6058, 2015.

HU M, YAN H, FU Y, JIANG Y, YAO W, YU S, ZHANG L, WU Q, DING A, SHAN M. Optimal Extraction Study of Gastrodin-Type Components from *Gastrodia elata* Tubers by Response Surface Design with Integrated Phytochemical and Bioactivity Evaluation. *Molecules*, 24(3): 547, 2019.

HU R, ZHOU P, PENG YB, XU X, MA J, LIU Q, ZHANG L, WEN XD, QI LW, GAO N, LI P. 6-shogaol induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells and exhibits anti-tumor activity in vivo through endoplasmic reticulum stress. *PLoS ONE*, 7(6): e39664, 2012.

IMRAN M, SALEHI B, SHARIFI-RAD J, GONDAL TA, SAEED F, IMRAN A, SHAHBAZ M, FOKOU PVT, ARSHAD MU, MARTINS NU, KHAN H, GUERREIRO SG, ESTEVINHO LM. Kaempferol: a key emphasis to its anticancer potential. *Molecules*, 24: 2277, 2019.

INADA AC, FIGUEIREDO PS, DOS SANTOS-EICHLER RA, FREITAS KC, HIANE, PA, CASTRO AP, GUIMARÃES RCA. *Morinda citrifolia* Linn. (noni) and its potential in obesity-related metabolic dysfunction. *Nutrients*, 9(6): 1-29, 2017.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil/Coordenação de Prevenção e Vigilância, Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. O que é câncer? 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 25 jan 2021.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de câncer. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>. Acesso em: 25 jan 2021.

IPEK N, PINARBAŞI B, GÜNEŞ BAYIR AYŞE. The place and importance of propolis in cancer immunotherapy. *Bezmialem Science*, 10(1): 50745, 2022.

ISLAM MS, KUSUMOTO Y, AL-MAMUN MA. Cytotoxicity and Cancer (HeLa) Cell Killing Efficacy of Aqueous Garlic (*Allium sativum*) Extract. *Journal of Science Research*, 3(2): 375-382, 2011.

IWAI Y, ISHIDA M, TANAKA Y, OKAZAKI T, HONJO T, MINATO N. Involvement of PD-1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *PNAS*, 99(19): 12293-12297, 1996.

JANG BC. The fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) downregulates HIF-1 α protein expression through inhibition of PKB, ERK-1/2, JNK-1 and S6 in manganese-stimulated A549 human lung cancer cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 29(3): 499-504, 2012.

JARADAT NA, AL-RAMAHI R, ZAID AN, AYESH OI, EID AM. Ethnopharmacological survey of herbal remedies used for treatment of various types of cancer and their methods of preparations in the West Bank – Palestine. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 16(93): 1-12, 2016.

JERMINI M, DUBOIS J, RODONDI PY, ZAMAN K, BUCLIN T, CSAJKA C, ORCURTO A, ROTHUIZEN LE. Complementary medicine use during cancer treatment and potential herb-drug interactions from a cross-sectional study in an academic centre. *Nature: Scientific Reports*, 9(5078): 1-11, 2019.

JU SA, PARK SM, LEE YS, BAE JH, YU R, SUH J, KIM BS. Administration of 6-gingerol greatly enhances the number of tumorinfiltrating lymphocytes in murine tumors. *International Journal of Cancer*, 130: 2618-2628, 2012.

JUNG Y, PARK H, ZHAO HY, JEON R, RYU JH, KIM WY. Systemic Approaches Identify a Garlic-Derived Chemical, Z-ajoene, as a Glioblastoma Multiforme Cancer Stem Cell-Specific Targeting Agent. *Molecular Cells*, 37(7): 547-553, 2014.

JURKOWSKA H, WROBEL M, KACZOR-KAMINSKA M, JASEK-GAJDA E. A possible mechanism of inhibition of U87MG and SH-SY5Y cancer cell proliferation by diallyl trisulfide and other aspects of its activity. *Amino Acids*, 49: 1855-1866, 2017.

JUSTINO AB, MIRANDA NC, FRANCO RR, MARTINS MM, DA SILVA NM, ESPINDOLA F.S. 2018. *Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with *in vitro* antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 100: 83-92, 2014.

JUSTO OR, SIMIONI PU, GABRIEL DL, TAMASHIRO WMSC, ROSA PTV, MORAES AM. Evaluation of *in vitro* anti-inflammatory effects of crude ginger and rosemary extracts obtained through supercritical CO₂ extraction on macrophage and tumor cell line: the influence of vehicle type. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 15: 390, 2015.

KABBAJ FZ, MEDDAH B, CHERRAH Y, FAOUZI MEA. Ethnopharmacological profile of traditional plants used in Morocco by cancer patients as herbal therapeutics. *Phytopharmacology*, 2(2): 243-256, 2012.

KANAT O, OZET A, ATAERGIN S. *Aloe vera*-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man. *European Journal of Internal Medicine*, 17: 589, 2006.

KARNA P, CHAGANI S, GUNDALA SR, RIDA PCG, ASIF G, SHARMA V, GUPTA MV, ANEJA R. Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. *British Journal of Nutrition*, 107(4): 473-484, 2012.

KASALI FM, TUSIIMIRE J, KADIMA JM, AGABA AG. Ethnomedical uses, chemical constituents and evidence-based pharmacological properties of *Chenopodium ambrosioides* L.: extensive overview. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(153): 1-36, 2021.

KASHAFI E, MORADZADEH M, MOHAMADKHANI A, ERFANIAN S. Kaempferol increases apoptosis in human cervical cancer HeLa cells via PI3K/AKT and telomerase pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89: 573-577, 2017.

KATZ L, BALTZ RH. Natural product discovery: past, present, and future. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 43: 155-176, 2016.

KAUR C, JOSHI S, KAPOOR H. Antioxidants in onion (*Allium cepa* L.) cultivars grown in India. *Journal of Food Biochemistry*, 33: 184-200, 2009.

KAY HY, WON YJ, KIM TH, LEE DY, KANG B, RYU JH, JEON R, KIM SG. Ajoene, a stable garlic by-product, has an antioxidant effect through Nrf2-mediated glutamate-cysteine ligase induction in HepG2 cells and primary hepatocytes. *Journal of Nutrition*, 140: 1211-1219, 2010.

KELLY EP, MYERS B, HENDERSON B, SPRIK P, WHITE KB, PAWLIK TM. The Influence of Patient and Provider Religious and Spiritual Beliefs on Treatment Decision Making in the Cancer Care Context. *Medical Decision Making*, 42(1): 125-134, 2022.

KHAFAGI IK, DEWEDAR A. The efficiency of random versus ethno-directed research in the evaluation of Sinai medicinal plants for bioactive compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 71: 365-376, 2000.

KIM MO, LEE MH, OI N, KIM SH, BAE KB, HUANG Z, KIM DJ, REDDY K, LEE SY, PARK SJ, KIM JY, XIE H, KUNDU JK, RYOO ZY, BODE AM, SURH YJ, DONG Z. [6]-Shogaol inhibits growth and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells by directly regulating Akt1/2. *Carcinogenesis*, 35: 683-691, 2014.

KIM YA, XIAO D, XIAO H, POWOLNY AA, LEW KL, REILLY ML, ZENG Y, WANG Z, SINGH SV. Mitochondria-mediated apoptosis by diallyl trisulfide in human prostate cancer cells is associated with generation of reactive oxygen species and regulated by Bax/Bak. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(5): 1599-1609, 2007.

KNAUTH P, ACEVEDO-HERNÁNDEZ GJ, CANO ME, GUTIÉRREZ-LOMELÍ M, LÓPEZ Z. *In vitro* bioactivity of methanolic extracts from *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Schiede ex Standl., *Chenopodium ambrosioides* L., *Cirsium mexicanum* DC., *Eryngium carlinae* F. Delaroché, and *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth. used in traditional medicine in Mexico. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2018(3610364): 1-11, 2018.

KO YM, WU TY, WU YC, CHANG FR, GUH JY, CHUANG LY. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 137: 1283-1290, 2011.

KOCIK J, BAŁAN BJ, ZDANOWSKI R, JUNG L, SKOPIŃSKA-RÓŻEWSKA E, SKOPIŃSKI P. Feeding mice with *Aloe vera* gel diminishes L-1 sarcoma-induced early neovascular response and tumor growth. *Central-European Journal of Immunology*, 1(1): 14-18, 2014.

KOŁODZIEJCZYK-CZEPAS J, NOWAK P, WACHOWICZ B, PIECHOCKA J, GŁOWACKI R, MONIUSZKO-SZAJWAJ B, STOCHMAL A. Antioxidant efficacy of *Kalanchoe daigremontiana* bufadienolide-rich fraction in blood plasma in vitro. *Pharmaceutical Biology*, 54(12): 3182-3188, 2016.

KOŁODZIEJCZYK-CZEPAS J, PASIŃSKI B, PONCZEK MB, MONIUSZKO-SZAJWAJ B, KOWALCZYK M, PECIO Ł, NOWAK P, STOCHMAL A. Bufadienolides from *Kalanchoe daigremontiana* modulate the enzymatic activity of plasmin - *in vitro* and *in silico* analyses. *International Journal of Biological Macromolecules*, 120: 1591-1600, 2018.

KUBRA IR, RAO LJM. Microwave drying of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and its effects on polyphenolic content and antioxidant activity. *International Journal of Food Science and Technology*, 47: 2311-2317, 2012.

KUETE V. Physical, hematological, and histopathological signs of toxicity induced by African medicinal plants. In: *Toxicological survey of African medicinal plants*. Elsevier, 2014. p.635-657.

KUNLE OF, EGHAREVBA HO, AHMADU PO. Standardization of herbal medicines - a review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(3): 101-112, 2012.

LA CLAIR JJ. Natural product mode of action (MOA) studies: A link between natural and synthetic worlds. *Natural Product Reports*, 27: 969-995, 2010.

LANGNER E, GREIFENBERG S, GRUENWALD J. Ginger: history and use. *Advances in Therapy*., 15: 25-44, 1998.

LANZOTTI V. The analysis of onion and garlic. *Journal of Chromatography A*, 1112: 3-22, 2006.

LAZZAROTTO-FIGUEIRÓA J, CAPELEZZOA AP, SCHINDLER MSZ, FOSSÁA JFC, ALBENY-SIMÕES AD, ZANATTAA L, OLIVEIRA JV, DAL MAGRO J. Antioxidant activity, antibacterial and inhibitory effect of intestinal disaccharidases of extracts obtained from *Eugenia uniflora* L. Seeds. *Brazilian Journal of Biology*, 81(2): 291-300, 2021.

LEACH DR, KRUMMEL MF, ALLISON JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 271(5256): 1734-1736, 1996.

LEAL LR, TELLIS CJM. Pharmacovigilance in medical plants and phytotherapies in Brazil: a brief review. *Revista Fitos*, 9: 253-303, 2015.

LEE BC, PARK BH, KIM SY, LEE YJ. Role of Bim in diallyl trisulfide-induced cytotoxicity in human cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(1): 118-127, 2011.

LEE DH, KIM DW, JUNG CH, LEE YJ, PARK D. Gingerol sensitizes TRAIL-induced apoptotic cell death of glioblastoma cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 279: 253-265, 2014.

LEE EJ, PATIL BS, YOO KS. Antioxidants of 15 onions with white, yellow, and red colors and their relationship with pungency, anthocyanin, and quercetin. *Food Science and Technology*, 63: 108-114, 2015.

LEE H, LIN C, YANG W, LEUNG W, CHANG S. Aloe-emodin induced DNA damage through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells. *Cancer Letters*, 239(1): 55-63, 2006.

LEE J, LEE MS, NAM KW. Acute toxic hepatitis caused by an *Aloe vera* preparation in a young patient: a case report with a literature review. *Korean Journal of Gastroenterology*, 64: 54-58, 2014.

LEELAVATHI V, UDAYASRI P. Qualitative and Quantitative Analytical Studies for the Screening of Phytochemicals from the Leaf Extracts of *Senna alexandrina* Mill. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(8): 210-215, 2018.

LEMOS JÚNIOR HP, LEMOS ALA. Gengibre. *Diagnóstico & Tratamento*, 15(4): 174-178, 2010.

LI F, WU T, XU Y, DONG Q, XIAO J, XU Y, LI Q, ZHANG C, GAO J, LIU L, HU X, HUANG J, LI X, ZHANG Y. A comprehensive overview of oncogenic pathways in human cancer. *Briefings in Bioinformatics*, 21(3): 957-969, 2020.

LI M, CIU JR, YE Y, MIN JM, ZHANG LH, WANG K, GARES M, CROS J, WRIGHT M, LEUNG-TACK J. Antitumor activity of Z-ajoene, a natural compound purified from garlic: antimetabolic and microtubule-interaction properties. *Carcinogenesis*, 23(4): 573-579, 2002.

LI Y, XU B, XU M, CHEN D, XIONG Y, LIAN M, LIN Y. 6-Gingerol protects intestinal barrier from ischemia/reperfusion-induced damage via inhibition of p38 MAPK to NF- κ B signalling. *Pharmacological Research*, 119: 137-148, 2017.

LIAW CC, CHANG FR, LIN CY, CHOU CJ, CHIU H, WU MJ. New cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *Journal of Natural Products*, 65: 470-476, 2002.

LIMA CSL, SANTOS TL, ALVES SCF, MARINHO AD, PINTO MEG, DE FREITAS CM, RIBEIRO MHDC, DE OLIVEIRA MF. Auriculoterapia como prática integrativa para melhora da qualidade de vida em pacientes oncológicos. *Research, Society and Development*, 11(4): e57911427482, 2022.

LIMA DBM, SANTOS AL, CARDOSO CAL, KRAUSE LC, CARAMÃO EB. Studies related to the chemical composition, biological activities and toxicity of methanolic extracts of noni (*Morinda citrifolia*) fruits and leaves. *Natural Products Research*, 1-5, 2022.

LIMA JF, CEOLIN S, PINTO BK, ZILMMER JGV, MUNIZ RM, SCHWARTZ E. Uso de terapias integrativas e complementares por pacientes em quimioterapia. *Avances en*

Enfermería, (3): 372-380, 2015.

LIMA RA, SALDANHA LS, CAVALCANTE FS. A importância da taxonomia, fitoquímica e bioprospecção de Espécies vegetais visando o combate e enfrentamento ao Covid-19. South American Journal of Basic Education, Technical and Technological, 7(1): 607-617, 2020.

LIMA WG, CARDOSO BG, SIMIÃO DC, AMORIM JM, SILVA CA, BRITO JCM. Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-CoV-2): um problema emergente. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, 2(3): 42-58, 2020.

LIN JP, YANG JS, LIN JJ, LAI KC, LU HF, MA CY, SAI-CHUEN WR, WU KC, CHUEH FS, GIBSON WW, CHUNG JG. Rutin inhibits human leukemia tumor growth in a murine xenograft model in vivo. Environmental Toxicology, 27: 480-484, 2012.

LIN KY, UEN YH. Aloe-emodin, an anthraquinone, in vitro inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon carcinoma cells. Oncology Letters, 1(3): 541-547, 2010.

LIPORACCI HSN, SIMÃO D G. 2013. Ethnobotanical survey of medicinal plants from home gardens of Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. Brazilian Journal of Medicinal Plants, 15: 529-540, 2010.

LIU K, PARK C, LI S, LEE KW, LIU H, HE L, SOUNG NK, AHN JS, BODE AM, DONG Z, KIM BY, DONG Z. Aloe-emodin suppresses prostate cancer by targeting the mTOR complex 2. Carcinogenesis, 33(7): 1406-1411, 2012.

LIU Q, PENG YB, QI LW, CHENG XL, XU XJ, LIU LL, LIU EH, LI P. The cytotoxicity mechanism of 6-shogaol-treated HeLa human cervical cancer cells revealed by label-free shotgun proteomics and bioinformatics analysis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012: 278652, 2012.

LIU Q, PENG YB, ZHOU P, QI LW, ZHANG M, GAO N, LIU EH, LI P. 6-Shogaol induces apoptosis in human leukemia cells through a process involving caspase-mediated cleavage of eIF2 α . Molecular Cancer, 12: 24215632, 2013.

LIU XL, ZHANG L, FU XL, CHEN K, QIAN BC. Effect of scopoletin on PC3 cell proliferation and apoptosis. Acta Pharmacologica, 22(10): 929-933, 2001.

LIU Z, LI M, CHEN K, YANG J, CHEN R, WANG T, LIU J, YANG W, YE Z. Sallylcysteine induces cell cycle arrest and apoptosis in androgen-independent human prostate cancer cells. Molecules Medicine Report, 5: 439-443, 2012.

LOGARTO PARRA A, SILVA YHEBRA R, GUERRA SARDINAS I, IGLESIAS BUELA L. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. Phytomedicine, 8: 395-400, 2001.

LOPES A, CHAMMAS R, IYEYASU H. Oncologia para a Graduação. 3.ed. São Paulo: Lemar, 2013.

LOPES D, PEREIRA C, CASTILHO C, PIETROLUONGO M, MATOS A, GUIMARÃES T, VIÇOSA A. Parâmetros críticos para o desenvolvimento de extratos secos vegetais padronizados obtidos por spray-drying: da pesquisa a realidade da produção. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 32 (4): 391-403, 2020.

LORENZI H, MATOS FJA. *Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas*. Nova Odessa: Plantarum, 2002.

Lorenzi, H., Matos, F. J. A. 2002. *Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas*. Nova Odessa: Plantarum.

LULINSCKI BRD, KAPICA C. Some notes on *Aloe vera*. *Interstitial Cystitis Network: Patient Handbook*, 2003.

LUO L, JIANG J, WANG C, FITZGERALD M, HU W, ZHOU Y, ZHANG H, CHEN S. Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(7): 1192-1204, 2020.

MA YL, ZHU DY, THAKUR K, WANG CH, WANG H, REN YF, ZHANG JG, WEI ZJ. Antioxidant and antibacterial evaluation of polysaccharides sequentially extracted from onion (*Allium cepa* L.). *International Journal of Biologica Macromolecules*, 111: 92-101, 2018.

MACÊDO RO, OLIVEIRA EJ. Pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos com atividade sobre o sistema nervoso central. In: ALMEIDA RN. *Psicofarmacologia: fundamentos práticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.95-111.

MACÊDO S, RIBEIRO DA, DE ALMEIDA SOUZA MM. Uso de plantas medicinais cultivadas em uma área de caatinga em Assaré - Ceará. *Caderno de Cultura e Ciência*, 12: 36-45, 2013.

MACHADO K. Mapa de evidências das práticas integrativas e complementares. 2020. Disponível em: <https://cabsin.org.br/membros/2020/10/18/mapa-evidencias-pics/> Acesso em: 25 ago 2022.

MACIEL MA, PINTO AC, VEIGA JR, GRYNBERG NF, ECHEVARRIA A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, 25: 429-438, 2002.

MACIT MS, KOYUNCU S, KOCAADAM B, ACAR-TEK N. Evaluation of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on energy metabolism and obesity: systematic review and meta-analysis. *Food Reviews International*, 2019(1608556), 2019.

MALUMBRES M. Control of the cell cycle. *Abeloff's Clinical Oncology*, 1: 56-73, 2020.

MANIRAKIZA A, IRAKOZE L, MANIRAKIZA S. Aloe and its Effects on Cancer: A Narrative Literature Review. *East African Health Research Journal*, 5(1): 1-16, 2021.

MANOHAR CM, XUE J, MURAYYAN A, NEETHIRAJAN S, SHI J. Antioxidant activity of polyphenols from Ontario grown onion varieties using pressurized low polarity water technology. *Journal of Functional Foods*, 31: 52-62, 2017.

MARQUES AF, DA CUNHA LB, MUCCINI RR, DE SOUZA AAR, COSTA NC. Avaliação do consumo de plantas medicinais por pacientes em tratamento oncológico. *Brazilian Journal of Development*, 7(5): 44557-44573, 2021.

MARTIN ACBM, FUZER AM, BECCENERI AB, SILVA JA, TOMASIN R, DENOYER D, KIM S, MCINTYRE KA, PEARSON HB, YEO B, NAGPAL A, LING X, SELISTRE-DE-ARAÚJO HS, VIEIRA PC, COMINETTI MR, POULIOT N. [10]-gingerol induces apoptosis and inhibits metastatic dissemination of triple negative breast cancer in vivo. *Oncotarget*, 8(42): 72260-72271, 2017.

MARTINS MC, GARLET TMB. Developing and disseminating knowledge on medicinal plants. *Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental*, 20(1): 438-448, 2016.

MATOS FJA. *Introdução à Fitoquímica Experimental*. 3. ed. Fortaleza: Edições UFC, 2009. 148p.

MATSUDA Y, YOKOHIRA M, SUZUKI S, HOSOKAWA K, YAMAKAWA K, ZENG Y, NINOMIYA F, SAOO K, KUNO T, IMAIDA K. One-year chronic toxicity study of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger in Wistar Hannover rats. A pilot study. *Food and Chemical Toxicology*., 46: 733-739, 2008.

MCLAUGHLING JL. Paw Paw and cancer: Annonaceous acetogenins from discovery to commercial products. *Journal of Natural Products*, 71: 1311-1321, 2008.

MEDINA-TORRES N, AYORA-TALAVERA T, ESPINOSA-ANDREWS H. Ultrasound assisted extraction for the recovery of phenolic compounds from vegetable sources. *Agronomy*, 7(3): 1-19, 2017.

MEIJERMAN I, BEIJNEN JH, SCHELLENS JHM. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *The Oncologist*, 11: 742-752, 2006.

MELO JG, ARAÚJO TAS, CASTRO VTNA. Antiproliferative activity, antioxidant capacity and tannin content in plants of semi-arid northeastern Brazil. *Molecules*, 15: 8534-8542, 2010.

MÉNAN H, BANZOUZI JT, HOCQUETTE A, PÉLISSIER Y, BLACHE Y, KONÉ M, MALLIÉ M, ASSI LA, VALENTIN A. Antiplasmodial activity and cytotoxic of plants used in West African traditional medicine for treatment of malaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 105: 131-136, 2006.

MENDES BV, FURLAN MDS, SANCHES MB. Intervenções não farmacológicas em procedimentos dolorosos com agulha em crianças: revisão integrativa. *BrJP*, 5(1): 61-67, 2022.

MENIN SP, ORSO ZA. Benefícios no tratamento do câncer atrelado ao uso das Práticas Integrativas e Complementares. *Revista Perspectiva: Ciência e Saúde*, 5(1): 12-18, 2020.

MIGLIATO KF, CORRÊA MA, SALGADO HRN, TOGNOLLI JO, SACRAMENTO LVS, MELLO JCP, GIANNINI MJSM, ALMEIDA AMF, PIZZOLITTO AC. Planejamento experimental na otimização da extração dos frutos de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. *Química*

Nova, 34(4): 695-699, 2011.

MILAD R, EL-AHMADY S, SINGAB AN. Genus Kalanchoe (Crassulaceae): a review of its ethnomedicinal, botanical, chemical and pharmacological properties. *European Journal of Medicinal Plants.*, 4: 86-104, 2014.

MILLET AS, LAMY E, JONAS D, STINTZING F, MERSCH-SUNDERMANN V, MERFORT I. Fermentation enhances the biological activity of *Allium cepa* bulb extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60: 2148-2156, 2012.

MINUTO JC, CEOLIN T, MERCALI LMF, BONOW CT, LOPES CV, AZEVEDO NA. Práticas de cuidado realizadas por pessoas que convivem com o câncer. *Journal Health NPEPS*, 6(2): 185-201, 2021.

MIRANDA ILS, DA SILVA FDP, DA SILVA GS, RUFINO LP, BATISTA LM, DE LOYOLA EAC. Efeitos da música em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(2): e6035, 2021.

MISHRA S, AHMAD S, KUMAR N, SHARMA BK. *Annona muricata* (the cancer killer): A review. *Global Journal of Pharmaceutical. Research*, 2: 1613-1618, 2013.

MITRA AK, AGRAHARI V, MANDAL A, CHOLKAR K, NATARAJAN C, SHAH, S, JOSEPH M, TRINH HM, VAISHYA R, YANG X, HAO Y, KHURANA V, PAL D. Novel delivery approaches for cancer therapeutics. *Journal of Control Release*, 219: 248-268, 2015.

MOGHADAMTOUSI SZ, FADAEINASAB M, NIKZAD S, MOHAN G. *Annona muricata* (Annonaceae): a review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Science*, 2015: 15625-15658, 2015.

MOGHADAMTOUSI SZ, ROUHOLLAHI E, KARIMIAN H. Gastroprotective activity of *Annona muricata* leaves against ethanolinduced gastric injury in rats via Hsp70/Bax involvement. *Drug Design, Development and Therapy*, 8: 2099-2111, 2014.

MOHAMAD M, DAUD N, ZULKIFLI R, YAAKOB H. Cytotoxic effect of *Annona muricata* Linn leaves extract on Capan-1 cells. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(5): 45-48, 2015.

MOLIN GTD, CAVINATTO AW, COLET CF. Utilização de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos à quimioterapia de um centro de oncologia de Ijuí/RS. *O Mundo da Saúde*, 39(3): 287-298, 2015.

MOLYNEUX P. The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarinn Journal of Science and Technology*, 26: 211-219, 2004.

MORAIS LSF, ALVES JH, RUZZI-PEREIRA A. Práticas Integrativas e Complementares no tratamento de crianças com câncer: uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, 10(13): e512101321487, 2021.

MOTHANA RA, 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*, 49, 200-210, 2011.

MOTTA TCA. Vigilância Sanitária Estadual alerta sobre os riscos do consumo da planta Noni. 2015. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/vigilancia-sanitaria-estadual-alerta-sobre-os-riscos-do-consumo-da-planta-noni>. Acesso em: 20 set 2021.

MUZITANO MF, BERGONZI MC, MELO GO, BILIA AR, VINCIERI FF, ROSSI-BERGMANN B, COSTA SS. Influence of cultivation conditions, season of collection and extraction method on the content of antileishmanial flavonoids from *Kalanchoe pinnata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1): 132-137, 2011.

NAJAH Z, AWAD M, LSHAWISH M. Phytochemical screening, analytical profile and green synthesis of silver nanoparticles of *Senna alexandrina* Mill. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 6(12): 47-53, 2019.

NAJMUDDIN SUFS, ROMLI MF, HAMID M, ALITHEEN NB, ABD RAHMAN NMAN. Anti-cancer effect of *Annona muricata* Linn leaves crude extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(311): 1-20, 2016.

NASCIMENTO JÚNIOR BJ, TÍNEL LO, SILVA ES, RODRIGUES LA, FREITAS TON, NUNES XP, AMORIM ELC. Avaliação do conhecimento e percepção dos profissionais da estratégia de saúde da família sobre o uso de plantas medicinais e fitoterapia em Petrolina-PE, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 18: 57-66, 2016.

NAWWAR M, AYOUB N, HUSSEIN S, HASHIM A. Flavonol triglycoside and investigation of the antioxidant and cell stimulating activities of *Annona muricata* Linn. *Archives of Pharmacal Research*, 35(5): 761-767, 2012.

NEIVA VA, RIBEIRO MNS, NASCIMENTO FRF, CARTAGENES MSS, COUTINHO-MORAES DF, AMARAL FMM. Plant species used in giardiasis treatment: Ethnopharmacology and in vitro evaluation of anti-*Giardia* activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24: 215-224, 2014.

NERURKAR PV, NISHIOKA A, ECK PO, JOHNS LM, VOLPER E, NERURKAR VR. Regulation of glucose metabolism via hepatic forkhead transcription factor 1 (FoxO1) by *Morinda citrifolia* (noni) in high-fat diet-induced obese mice. *British Journal of Nutrition*, 108(2): 218-228, 2012.

NEVES AM, COSTA PS, COUTINHO MGS, SOUZA EB, SANTOS HS, SILVA MG, FONTENELLE ROS. Caracterização química e o potencial antimicrobiano de espécies do gênero *Senna* Mill. (Fabaceae). *Revista Virtual Química*, 9(6): 1-33, 2017.

NEWMAN DJ, CRAGG GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, 79(3): 629-661, 2016.

NEWMAN DJ, CRAGG GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3): 770-803, 2020.

NGUYEN NH, TA QTH, PHAM QT, LUONG TNH, PHUNG VT, DUONG T, VO VG. Anticancer activity of novel plant extracts and compounds from *Adenosma bracteosum* (bonati) in human lung and liver cancer cells. *Molecules*, 25, 2912: 1-16, 2021.

NICASTRO HL, ROSS SA, MILNER JA. Garlic and onions: Their cancer prevention properties. *Cancer Prevention Research*, 8: 181-189, 2015.

NIĆIFOROVIĆ A, ADZIĆ M, SPASIĆ SD, RADOJČIĆ MB. Antitumor effects of a natural anthracycline analog (Aloin) involve altered activity of antioxidant enzymes in HeLaS3 cells. *Cancer Biology & Therapy*, 6(8): 1211-1216, 2007.

NICOLETTI MA, OLIVEIRA JÚNIOR MA, BERTASSO CC, CAPOROSSI PY, TAVARES APL. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, 19(1/2): 32-40, 2007.

NICOLETTI, MA, CARVALHO KC, OLIVEIRA JÚNIOR MA, BERTASSO CC, CAPOROSSI PY, TAVARES APL. Popular use of medicines containing drugs from vegetal source and/or medicinal plants: main interactions resulting from that. *Revista Saúde*, 4(1), 25-39, 2010.

NICOLETTI MA, ITO RK, FUKUSHIMA AR, LEANDRO AC. Pharmacovigilance of herbal drugs and their derivatives: the beginning of necessary action for patient safety in the context of rational use of drugs. *Revista Visa em Debate*, 3(2): 136-143, 2015.

NIKSIC H, BECIC F, KORIC E, GUSIC I, OMERAGIC E, MURATOVIC S, MILADINOVIC B, DURIC K. Cytotoxicity screening of *Thymus vulgaris* L. essential oil in brine shrimp nauplii and cancer cell lines. *Nature: Scientific Reports*, 11(13178): 1-9, 2021.

NOVAIS GT. Distribuição média dos Climas Zonais no Globo: estudos preliminares de uma nova classificação climática. *Revista Brasileira de Geografia Física*, 10(5): 1614-1623, 2017.

NUTESCU E, CHUATRISORN I, HELLENBART E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 31(3): 326-343, 2011.

NYROP KA, DEAL AM, CHEN YT, REEVE BB, BASCH EM, WOOD WA, SHACHAR SS, CAREY LA, REEDER-HAYES KE, DEES EC, JOLLY TA, KIMMICK GG, KARUTURI MS, REINBOLT RE, SPECA JC, LEE JT, BRENIZER A, MUSS H. B. Patient-reported symptom severity, interference with daily activities, and adverse events in older and younger women receiving chemotherapy for early breast cancer. *Cancer*, 127(6): 957-967, 2020.

OIPM (Observatório de Interações Planta-Medicamento). Base de dados de interações. 2022. Disponível em: http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list&search=plantas&start_at=10. Acesso em: 20 jun 2021.

OKUYAMA E, UMEYAMA K, SAITO Y, YAMAZAKI M, SATAKE M. Ascaridole as pharmacologically active principle of "Paico," a Peruvian medicinal plant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41(7): 1309-1311, 1993.

OLIVEIRA DR, LEITÃO GG, COELHO TS, SILVA PEA, LOURENÇO MCS, LEITÃO SG. Ethnopharmacological versus random plant selection methods for the evaluation of the antimycobacterial activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21: 793-806, 2011.

OLIVEIRA LAR, MACHADO RD, RODRIGUES AJL. Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 16(1): 32-40, 2014.

OLIVEIRA NL, CARNEIRO DO, OLIVEIRA WNF. Efeitos indiretos da acupuntura em pacientes com câncer de mama: uma revisão de literatura. *Visão Acadêmica*, 23(2): 148-155, 2022.

OLIVEIRA PP, SANTOS VEP, BEZERRIL MS, ANDRADE FB, PAIVA RM, SILVEIRA EAA. Segurança do paciente na administração de quimioterapia antineoplásica e imunoterápicos para tratamento oncológico. *Texto e Contexto - Enfermagem*, 28: 1-18, 2019.

OLIVEIRA VB, MEZZOMO TR, MORAES EF. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de unidades básicas de saúde na região de Colombo, PR. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 22(1): 57-64, 2018.

OSORIO E, ARANGO GJ, JIMÉNEZ N, ALZATE F, RUIZ G, GUTIÉRREZ D, ROBLEDO S. Antiprotozoal and cytotoxic activities in vitro of Colombian Annonaceae. *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 630-635, 2007.

OUYANG H, HOU K, PENG W, LIU Z, DENG H. Antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activities of totapolyphenols from Onion. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25 (7): 1509-1513, 2018.

PAIER CRK, MARANHÃO SS, CARNEIRO TR, LIMA LM, ROCHA DD, SANTOS RDS, FARIAS KM, MORAES-FILHO MO, PESSOA C. Natural products as new antimetabolic compounds for anticancer drug development. *Clinics*, 73(1): 1-11, 2018.

PAIVA EMD. Auriculoterapia para controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em pacientes com câncer: revisão sistemática. 2021. 95f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2021.

PAIXÃO JA, SANTOS US, CONCEIÇÃO RS, ARAÚJO NETO JF, SANTANA NETO AF. Levantamento bibliográfico de plantas medicinais comercializadas em feiras da Bahia e suas interações medicamentosas. *Electronic Journal of Pharmacy*, 13(2): 71-81, 2016.

PALANI S, JOSEPH NM, TEGENE Y, ZACHARIA A. Medicinal Properties of Garlic - a concise review. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, 4(4): 92-98, 2014.

PALUMBO MO, KAVAN P, MILLER JR WH, PANASCI L, ASSOULINE S, JOHNSON N, COHEN V, PATENAUDE F, POLLAK M, JAGOE RT, BATIST G. Systemic cancer therapy: Achievements and challenges that lie ahead. *Frontiers in Pharmacology*, 4: 1-9, 2013.

PAN MH, CHIOU YS, WANG YJ, HO CT, LIN JK. Multistage carcinogenesis process as molecular targets in cancer chemoprevention by epicatechin-3-gallate. *Food & Function*, 2(2): 101-110, 2011.

PAN Q, PAN H, LOU H, XU Y, TIAN L. Inhibition of the angiogenesis and growth of Aloin in human colorectal cancer in vitro and in vivo. *Cancer Cell International*, 13(1): 69, 2013.

PARK EJ, PEZZUTO JM. Botanicals in cancer chemoprevention. *Cancer Metastasis Reviews*, 21: 231-255, 2002.

PARK JM, HAN YM, KANGWAN N, LEE SY, JUNG MK, KIM EH, HAHM KB. S-allyl cysteine alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric mucosal damages by increasing cyclooxygenase-2 inhibition, heme oxygenase-1 induction, and histone deacetylation inhibition. *Journal of Gastroenterology and Hepatol.*, 29(4): 80-92, 2014.

PATHAK D, SHARMA R. Review on “*Aloe vera* – medicinal plant”. *International Journal of Advance Research and Innovative Ideas in Education*, 3(1): 661-671, 2017.

PATIERNO SR. Environmental Factors. *Abeloff's Clinical Oncology*, 1: 139-153, 2020.

PAULUCCI VP, COUTO RO, TEIXEIRA CCC, FREITAS LAP. Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(1): 94-100, 2013.

PEINADO H, ALECKOVIC M, LAVOTSHKIN S, MATEI I, COSTA-SILVA B, MORENO-BUENO G, HERGUETA-REDONDO M, WILLIAMS C, GARCIA-SANTOS G, GHAJAR C, NITADORI-HOSHINO A, HOFFMAN C, BADAL K, GARCIA BA, CALLAHAN MK, YUAN J, MARTINS VR, SKOG J, KAPLAN RN, BRADY MS, WOLCHOK JD, CHAPMAN PB, KANG Y, BROMBERG J, LYDEN D. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nature Medicine*, 8: 883-891, 2012.

PEIXOTO AL, MAIA LC. Manual de Procedimentos para Herbários. INCT-Herbário virtual para a Flora e os Fungos. Recife: Editora Universitária UFPE, 2013.

PEREIRA FAN, BARBOZA JR, VASCONCELOS CC, LOPES AJO, RIBEIRO MNDS. Use of stingless bee propolis and geopropolis against cancer - a literature review of preclinical studies. *Pharmaceuticals*, 14(11): 1161, 2021.

PEREIRA NETO A, BARBOSA L, MUCI S. Internet, geração Y e saúde: um estudo nas comunidades de Manguinhos (RJ). *Comunicação e Informação*, 19: 20-36, 2016.

PEREIRA WS, RIBEIRO BP, SOUSA AIP, SERRA ICPB, MATTAR NS, FORTES TS, REIS AS, SILVA LA, BARROQUEIRO ESB, GUERRA RNM, NASCIMENTO FRF. Evaluation of the subchronic toxicity of oral treatment with *Chenopodium ambrosioides* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 127: 602-605, 2010.

PEREIRA-DE-MORAIS L, SILVA A, DA SILVA RE, FERRAZ NAVARRO DM, MELO COUTINHO HD, MENEZES IR, KERNTOPF MR, CUNHA FA, LEAL-CARDOSO JH, BARBOSA R. Myorelaxant action of the *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants essential oil and its major constituent α -terpinene in isolated rat trachea. *Food Chemistry*, 325: 126923, 2020.

PIEME C, KUMAR S, DONGMO M, MOUKETTE B, BOYOUM F, NGOGANG J, SAXENA

A. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1): 514-516, 2014.

PINHEIRO HS, GIACOMIN LL, REIS IMS, BARATTO LC. Avaliação do desenvolvimento e da produção de flavonoides de *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. (Crassulaceae) em diferentes condições de luz e nutrição. *Revista Fitos*, 10(4): 375-547, 2016.

PINTO EG, CAVALCANTE FSA, LIMA RA. Um estudo bibliográfico sobre plantas medicinais utilizadas no tratamento oncológico. *Educamazônia - Educação, Sociedade e Meio Ambiente*, 13(1): 200-214, 2021.

PLAUTO MS, DE CARVALHO B, CAVALCANTI CCF, JORDÁN ADPW, BARBOSA LNF. Spirituality and quality of life of physicians who work with the finitude of life. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 46: e043, 2022.

PORTO VSM, DA SILVA AVM, FERREIRA CMT, FONSÊCA RC. Espiritualidade na oncologia: uma análise a partir de estudos voltados para o cuidado em saúde. *Brazilian Journal of Development*, 7(7): 74501-74508, 2021.

POSADZKI P, WATSON L, ERNST E. Herb–drug interactions: an overview of systematic reviews. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3): 603-618, 2012.

POWOLNY AA, SINGH SV. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related Allium vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer Letters*, 229: 305-314, 2008.

PRASAD S, TYAGI AK. Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015: 142979, 2015.

PUCCI C, MARTINELLI C, CIOFANI G. Innovative approaches for cancer treatment: Current perspectives and new challenges. *E Cancer Medical Science*, 13, 961, 2019.

PURWANINGSIH I, AZIZ A, ISTIQOMAH I, ROSYADI I. Spiritual and Religious Characteristics in Cancer Patients. *KnE Life Sciences*, 2022: 412-420, 2022.

PUSCHETT JB, Agunanne E, Uddin MN. Emerging role of the bufadienolides in cardiovascular and kidney diseases. *American Journal of Kidney Disease*, 56: 359-370, 2010.

QI LW, ZHANG Z, ZHANG CF, ANDERSON S, LIU Q, YUAN CS, WANG CZ. Anti-colon cancer effects of 6-shogaol through G2/M cell cycle arrest by p53/p21-cdc2/cdc25A crosstalk. *American Journal of Clinical Medicine*, 43: 743, 2015.

QUEIROZ APA, SILVA DS, MELLO KBC, MELLO TM, MEDEIROS TA. Bioética no uso de animais em experimentação. *Ciência Atual*, 13(1): 2-19, 2019.

QUISPE A, ZAVALA D, ROJAS J, POSSO M, VAISBERG A. Efecto citotóxico selectivo *in vitro* de muricin H (acetogenina de *Annona muricata*) en cultivos celulares de cáncer de pulmón. *Revista Peruana de Medicina Experimental e Salud Publica*, 23: 265-269, 2006.

RABE C, MUSCH A, SCHIRMACHER P, KRUIS W, HOFFMANN R. Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: a case report. *World Journal of Gastroenterology*, 11: 303-304, 2005.

RADHA MH, LAXMIPRIYA NP. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of *Aloe vera*: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5: 21-26, 2015.

RADHAKRISHNAN EK, BAVA SV, NARAYANAN SS, NATH LR, THULASIDASAN AK, SONIYA EV, ANTO RJ. [6]-Gingerol induces caspase-dependent apoptosis and prevents PMA induced proliferation in colon cancer cells by inhibiting MAPK/AP-1 signaling. *PLoS One*, 9: e104401, 2014.

RADY I, BLOCH MB, CHAMCHEU RN, MBEUMI SB, ANWAR MR, MOHAMED H, BABATUNDE AS, KUIATE J, NOUBISSI FK, EL SAYED KA, WHITFIELD GK, CHAMCHEU JC. Anticancer Properties of Graviola (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1826170): 1-39, 2018.

RAMADAN G, AL-KAHTANI MA, EL-SAYED WM. Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Curcuma longa* (turmeric) versus *Zingiber officinale* (ginger) rhizomes in rat adjuvant-induced arthritis. *Inflammation*, 34: 291-301, 2011.

RAMALHO V.C., JORGE N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. *Quimica Nova*, 29(4): 755, 2006.

RAMOS ES, DAMASCENA RS. Avaliação do Uso de Plantas Medicinais na Academia da Saúdedo Município de Rio de Contas/BA. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, 12: 75-84, 2018.

RAMOS-ESQUIVEL A, VIQUEZ-JAIKEL A, FERNANDEZ C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *Journal of Oncology Practice*, 13(7): 613-622, 2017.

RANA SV, PAL R, VAIPHEI K, SHARMA SK, OLA RP. Garlic in health and disease. *Nutrition Research Reviews*, 24: 60-71, 2011.

RASTOGI N, DUGGAL S, SINGH SK, PORWAL K, SRIVASTAVA VK, MAURYA R, MISHRA DP. Proteasome inhibition mediates p53 reactivation and anti-cancer activity of 6-gingerol in cervical cancer cells. *Oncotarget*, 6(41): 43310-43325, 2015.

RAVANBAKHSHIAN R, BEHBAHANI M. Evaluation of anticancer activity of lacto-and natural fermented Onion cultivars. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 1-8, 2017.

RAZAVI-AZARKHIAVI K, BEHRAVAN J, MOSAFFA F, SEHATBAKHSH S, SHIRANI K, KARIMI G. Protective effects of aqueous and ethanol extracts of rosemary on H₂O₂-induced oxidative DNA damage in human lymphocytes by comet assay. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 11: 27-33, 2014.

REGINATTO FH. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.69-81.

REID MA, SANDERSON SM, LOCASALE JW. Cancer Metabolism. *Abeloff's Clinical Oncology*, 1(1): 127-138, 2020.

REIS CR, PEREIRA AFN, CANSANÇÃO IF. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas por moradores do entorno do Parque Nacional Serra da Capivara - PI. *Revista de Biologia e Farmácia e Manejo Agrícola*, 13 (4): 7-21, 2017.

REYNOLDS T, DWECK AC. *Aloe vera* leaf gel: A review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 68: 3-37, 1999.

RODRIGUES FSS, POLIDORI MM. Enfrentamento e resiliência de pacientes em tratamento quimioterápico e seus familiares. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 58(4): 619-627, 2012.

RODRIGUES VGS, GONZAGA DSOM. Gengibre - *Zingiber officinale* Roscoe - Folder 12 - Série "Plantas Mediciniais". Porto Velho: Embrapa, 2001.

ROJAS TR, BOURDY G, RUIZ E, CERAPIO J, PINEAU P, GARDON J, DOIMI F, DEPARIS X, DEHARO E, BERTANI S. Herbal Medicine Practices of Patients with Liver Cancer in Peru: A Comprehensive Study Toward Integrative Cancer Management. *Integrative Cancer Therapies*, 17(1): 52-64, 2016.

ROSSATO L, ULLÁN AM, SCORSOLINI-COMIN F. Religious and spiritual practices used by children and adolescents to cope with cancer. *Journal of Religion and Health*, 60(6): 4167-4183, 2021.

RUDBÄCK J, BERGSTRÖM MA, BÖRJE A, NILSSON U, KARLBERG AT. α -Terpinene, an antioxidant in tea tree oil, autoxidizes rapidly to skin allergens on air exposure. *Chemical Research in Toxicology*, 25: 713-721, 2012.

SÁ RD, SANTANA ASCO, SILVA FCL, SOARES LAL, RANDAUA KP. Anatomical and histochemical analysis of *Dysphania ambrosioides* supported by light and electron microscopy. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 26: 533-43, 2016.

SAEED ME, ABDELGADIR H, SUGIMOTO Y, KHALID HE, EFFERTH T. Cytotoxicity of 35 medicinal plants from Sudan towards sensitive and multidrug- resistant cancer cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 174: 644-658, 2015.

SALEEM MA. *Kalanchoe daigremontiana*: properties, habitat, properties. *Global Research Journal of Natural Science and Technology*, 1(1): 25-32, 2021.

SALES MDC, SARTOR EB, GENTILLI RML. Etnobotânica e etnofarmacologia: medicina tradicional e bioprospecção de fitoterápicos. *Revista Salus – Journal of Health Sciences*, 1(1): 17-26, 2015.

SALES PM, DE SOUSA PM, DA SILVEIRA CA, SILVEIRA D. 2008. The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário de Brasília, Brazil. *Boletim Latinoamericano e do Caribe de Plantas Mediciniais e Aromáticas*, 7(4): 207-216, 2008.

SAMAN S, KIM W, RAYA M, VISNICK Y, MIRO S, JACKSON B, MCKEE AC, ALVAREZ VE, LEE NC, HALL GF. Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 287: 3842-3849, 2012.

SAMINATHAN M, RAI RB, DHAMA K, TIWARI R, CHAKRABORTY S, RANGANATH GJ, KANNAN K. Systemic review on anticancer potential and other health benefits pharmacology noni. *International Journal of Pharmacology*, 9(8): 462-492, 2013.

SANMAMED MF, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization. *Cell Press*, 175(2): 313-26, 2018.

SANTOS GM, BRITO LIRA EVL, MAGALHÃES MDAV. Plantas medicinais como terapia adjuvante no tratamento oncológico: uma revisão integrativa. *RECIMA21 -Revista Científica Multidisciplinar*, 2(4): e24272, 2021.

SANTOS S, HASLINGER C, MENNET M, VON MANDACH U, HAMBURGER M, SIMÕES-WÜST AP. *Bryophyllum pinnatum* enhances the inhibitory effect of atosiban and nifedipine on human myometrial contractility: an in vitro study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 19(1), 292, 2019.

SANTOS SLDX, ALVES RRN, SANTOS SLDX, BARBOSA JAA, BRASILEIRO TF. Plants used as medicinal in natural community of the semi-arid of Paraíba, Northeast of Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 93: 68-79, 2012.

SCHIRRMACHER V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *International Journal of Oncology*, 54(2): 407-419, 2019.

SECA AML, PINTO DCGA. Plant secondary metabolites as anticancer agents: successes in clinical trials and therapeutic application. *International Journal of Molecular Science*, 19(1), 263, 2018.

ŞENGÜL F, VATANSEV H. Overview of apitherapy products: anti-cancer effects of bee venom used in apitherapy. *International Journal of Traditional and Complementary Medicine Research*, 2(1): 36-48, 2021.

SHAGHAYEGH G, ALABSI AM, ALI-SAEED R, ALI AM, VINCENT-CHONG VK, ZAIN RB. Cell cycle arrest and mechanism of apoptosis induction in H400 oral cancer cells in response to *Damnacanthal* and *Nordamnacanthal* isolated from *Morinda citrifolia*. *Cytotechnology*, 68(5): 1999-2013, 2016.

SHAH AH, QURESHI S, TARIQ M, AGEEL AM. Toxicity studies on six plants used in the traditional Arab system of medicine. *Phytotherapy Research*, 3: 25-29, 1989.

SHAH H, KHAN AA. Phytochemical characterization of an important medicinal plant,

Chenopodium ambrosioides Linn. Natural Products Research., 31: 2321-2324, 2017.

SHALAN NAAM, MUSTAPHA NM, MOHAMED S. Chronic toxicity evaluation of *Morinda citrifolia* fruit and leaf in mice. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 83: 46-53, 2017b.

SHALAN NAAM, MUSTAPHA NM, MOHAMED S. Noni leaf and black tea enhance bone regeneration in estrogen-deficient rats. Nutrition, 33: 42-51, 2017a.

SHAMOTO T, MATSUO Y, SHIBATA T, TSUBOI K, NAGASAKI T, TAKAHASHI H, FUNAHASHI H, OKADA Y, TAKEYAMA H. Zerumbone inhibits angiogenesis by blocking NF-kB activity in pancreatic cancer. Pancreas, 43: 396-404, 2014.

SHANMUGAM KR, RAMAKRISHNA CH, MALLIKARJUNA K, REDDY KS. Protective effect of ginger against alcohol-induced renal damage and antioxidant enzymes in male albino rats. Indian Journal of Experimental Biology, 48: 143-149, 2010.

SHAREEF HK, MUHAMME HJ, HUSSEIN HM, HAMEE IH. Antibacterial effect of ginger (*Zingiber officinale*) Roscoe and bioactive chemical analysis using gas chromatography mass spectrum. Oriental Journal of Chemistry, 32(2): 817-837, 2016.

SHARIFI-RAD J, OZLEYEN A, TUMER TB, ADETUNJI CO, EL OMARI N, BALAHBIB A, TAHERI Y, BOUYAHYA A, MARTORELL M, MARTINS N, CHO WC. Natural products and synthetic analogs as a source of antitumor drugs. Biomolecules, 9(679): 1-52, 2019.

SHUJAAT S, CHAUDHARY S, SHERIN L. Comparison of antioxidant potential, total flavonoid, and phenolic contents of different extracts of *Kalanchoe daigremontiana* leaves, Asian Journal of Organic & Medicinal Chemistry, 2: 5-8, 2017.

SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer Journal for Clinicians, 70: 7-30, 2020.

SILVA A, MAUÉS C, ABREU E, MARTINS H, TOMAZ J, AZONSIVO R, SILVA G. Boletim Fitoterápico Gengibre (*Zingiber officinale* R.). Portal de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, 1(1): 1-5, 2017.

SILVA AB, ARAÚJO CRF, MARIZ SR, MENESES AB, COUTINHO MS, ALVES RBS. O uso de plantas medicinais por idosos usuários de uma Unidade Básica de Saúde da Família. Revista de Enfermagem UFPE, 9(3): 7636-7643, 2015.

SILVA AB, CAVALCANTE UMB, FAGUNDES RO, LIMA CMBL, ARAÚJO CRF. Caracterização da automedicação por plantas medicinais em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico. Interfaces Científicas, 6(1): 63-74, 2017.

SILVA ASL, CARVALHO MLS, JESUS CM. Traditional knowledge from communities of African origin and ethnodirected studies: potentialities and challenges. Brazilian Journal of Development, 7(9): 93373-93383, 2021.

SILVA D, PAGANINI MC. Os benefícios da aromaterapia e dos cosméticos orgânicos na recuperação de pacientes com câncer de mama e o papel do enfermeiro. Revista Eletrônica Acervo Enfermagem, 10: e6786, 2021.

SILVA JA, MARTINS EAP. Uso de acupuntura nos pacientes em cuidados paliativos: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4): 16756-16766, 2021.

SILVA S, BARBOSA J, MARTINS L, MAHENDRA R, LOPES A. Traditional Uses, Phytochemicals and Pharmacological Properties of *Chenopodium ambrosioides* L. (*Dysphania ambrosioides*) L. Mosyakin & Clemants. In: *Ethnopharmacology of Wild Plants*. CRC Press, 2021: 234-245, 2021.

SILVEIRA PF, BANDEIRA MAM, ARRAIS PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(4): 618-626, 2008.

SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SINGH S, SHARMA B, KANWAR SS, KUMAR A. Lead Phytochemicals for Anticancer Drug Development. *Front. Plant Science*, 7, 8973, 2016.

SIRAICHI JTG, FELIPE DF, BRAMBILLA LZS, GATTO MJ, TERRA VA. Antioxidant capacity of the leaf extract obtained from *Arrabidaea chica* cultivated in southern Brazil. *PLoS One*. 8:e72733, 2013.

SIXEL PJ, PECINALLI NR. Características farmacológicas gerais das plantas medicinais. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 16(13-14): 74-77, 2005.

SOARES LAL, FARIAS M R. Qualidade de insumos farmacêuticos ativos de origem natural. In: SIMÕES COM, SCHENKEL EP, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.83-105.

SOARES TB, LIMA FC, MOIA GW, BOTELHO MNG, OLIVEIRA RF, SOUTO MMC, REZENDE AFT, MENDES CP, UENO TMRL, AGUIAR VFF. O uso de práticas integrativas e complementares na enfermagem oncológica: revisão integrativa. *Revista de Casos e Consultoria*, 12(1): e27302, 2021.

SOHAIL MN, KARIM A, SARWAR M, ALHASIN AM. Onion (*Allium cepa* L.): An Alternate Medicine For Pakistani Population. *International Journal of Pharmacology*, 7(6): 736-744, 2011.

SOUZA MC, WERNER M, DE SOUZA BRC, DA ROSA JR. 2021b. A eficácia das terapias integrativas e complementares disponibilizadas pelo sistema único de saúde no alívio da dor oncológica: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(13): e537101321580, 2021.

SOUZA MCS, JARAMILLO RG, BORGES MS. 2021a. Conforto de pacientes em cuidados paliativos: revisão integrativa. *Enfermería Global*, v. 61, 433-448, 2021.

SOUZA-MOREIRA MD, SALGADO HRN, PIETRO RCLR. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(3): 435-440, 2010.

SRINIVASAN K. Ginger rhizomes (*Zingiber officinale*): a spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition*, 5: 18-28, 2017.

SRIVASTAVA K, MUSTAFA T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeleton disorders. *Medical Hypotheses*, 39: 342-348, 1992.

STADLBAUER V, FICKERT P, LACKNER C, SCHMERLAIB J, KRISPER P, TRAUNER M, STAUBER RE. Hepatotoxicity of noni juice: Report of two cases. *World Journal of Gastroenterology*, 11(30): 4758-4760, 2005.

STEENKAMP V, STEWART MJ. Medicinal applications and toxicological activities of Aloe products. *Pharmaceutical Biology*, 45: 411-420, 2007.

STEFANOWICZ-HAJDUK J, ASZTEMBORSKA M, KRAUZE-BARANOWSKA M, GODLEWSKA S, GUCWA M, MONIUSZKO-SZAJWAJ B, STOCHMAL A, OCHOCKA JR. Identification of flavonoids and bufadienolides and cytotoxic effects of *Kalanchoe daigremontiana* extracts on human cancer cell lines. *Planta Medica.*, 86: 239-238, 2020.

STOILOVA I, KRASTANOV A, STOYANOVA A, DENEV P, GARGOVAA S. Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chemistry*, 102: 764-770, 2007.

SUBOJ P, BABYKUTTY S, SRINIVAS P, GOPALA S. Aloe emodin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis via activation of caspase-6 in human colon cancer cells. *Pharmacology*, 89(1-2): 91-98, 2012a.

SUBOJ P, BABYKUTTY S, VALIYAPARAMBIL GOPI DR, NAIR RS, SRINIVAS P, GOPALA S. Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF-kappaB. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 45(5): 581-591, 2012b.

SUCHER NJ, CARLES MC. Genome-Based Approaches to the Authentication of Medicinal Plants. *Planta Medica*, 74 (6): 603-623, 2008.

SUJANTO ISR, RAMLY NS, ABD GHANI A, HUAT JTY, ALIAS N, NGAH N. The Composition and Functional Properties of Stingless Bee Honey: A Review. *Malaysian Journal of Applied Sciences*, 6(1) 111-127, 2021.

SUKAMPORN P, ROJANAPANTHU P, SILVA G, ZHANG X, GRITSANAPAN W, BAEK SJ. Damnacanthal and its nanoformulation exhibit anti-cancer activity via cyclin D1 down-regulation. *Life Sciences*, 152: 60-66, 2016.

SULERIA HAR, BUTT MS, ANJUM FM, SAEED F, KHALID N. Onion: Nature Protection Against Physiological Threats. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 00: 1-17, 2013.

SUNTAR I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. *Phytochemistry Reviews*, 19: 1199-1209, 2020.

SUPINO R. MTT Assays. In: O'Hare S., Atterwill C.K. (eds). *In Vitro Toxicity Testing Protocols. Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 43: 137-149, 1995.

SUPRATMAN U, FUJITA T, AKIYAMA K, HAYASHI H. Insecticidal compounds from *Kalanchoe daigremontiana x tubiflora*. *Phytochemistry*, 58: 311-314, 2001.

TABANA YM, HASSANA LEA, AHAMEDB MBK, DAHHAMA S, IQBALB MA, SAEEDC MAA, KHAN MSS, SANDAI D, MAJID ASA, OON CE, MAJID AMSA. Scopoletin, an active principle of tree tobacco (*Nicotiana glauca*) inhibits human tumor vascularization in xenograft models and modulates ERK1, VEGF-A, and FGF-2 in computer model. *Microvascular Research*, 107: 17-33, 2016.

TANAKA S, HARUMA K, YOSHIH M. Aged Garlic Extract Has Potential Suppressive Effect on Colorectal Adenomas in Humans. *American Society for Nutrition*, 821-826, 2006.

TANAKA T, SHIMIZU M, KOCHI T, MORIWAKI H. Chemical-induced Carcinogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, 5: 203-209, 2013.

TARDIO J, PARDO SANTAYANA M. Cultural importance indices: a comparative analysis based on the useful wild plants of Southern Cantabria (Northern Spain). *Economic Botany*, 62: 24-39, 2008.

TASKIN EI, AKGÜN-DAR K, KAPUCU A, OSANÇ E, DOĞRUMAN H, ERALTAN H, ULUKAYA E. Apoptosis-inducing effects of *Morinda citrifolia* L. and doxorubicin on the Ehrlich ascites tumor in Balb-c mice. *Cell Biochemical Function*, 27: 542-546, 2009.

TAVARES MB, OLIVEIRA JR, SILVA VF, SILVA JUNIOR GB, BENDICHO MT, XAVIER RMF. Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(2): 2317-2326, 2020.

TAYLOR L. Tropical Plant Database. 2013. Disponível em: http://www.rain-tree.com/plants.htm#.VmtIG_mDGko. Acesso em: 21 jun 2021.

TEIXEIRA TC, DIAS LS, MENÃO TL, OLIVEIRA EE. Proteínas de *checkpoint* imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. *HU Revista*, 45(3): 325-333, 2019.

TESHIKA JD, ZAKARIYYAH AM, TOORABALLY Z, ZENGİN G, RENGASAMY KRR, PANDIAN SK, MAHOMOODALLY FM. Traditional and modern uses of onion bulb (*Allium cepa* L.): A systematic review. *Food Science and Nutrition*, 2018(1499074), 2018.

TILLI CM, STAVAST-KOOY AJ, VUERSTAEK JD, THISSEN MR, KREKELS GA, RAMAEKERS FC, NEUMANN HA. The garlic-derived organosulfur component ajoene decreases basal cell carcinoma tumor size by inducing apoptosis. *Archives in Dermatology Research*, 295: 117-123, 2003.

TOLEDO ACO, HIRATA LL, BUFFON MCM, MIGUEL MD, MIGUEL OG. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Revista Lecta*, 21 (1/2): 7-13, 2003.

TORRE TL, BRAY F, SIEGEL RL, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J, JEMAL A. Global Cancer Statistics, 2012. *A Cancer Journal for Clinicians*, 65: 87-108, 2015.

TORRES MAO, MAGALHÃES IFB, MONDÊGO-OLIVEIRA R, SÁ JC, ROCHA AL,

ABREU-SILVA AL. One plant, many uses: A review of the pharmacological applications of *Morinda citrifolia*. *Phytotherapy Research*, 31(7): 971-979, 2017.

TORRES MP, RACHAGANI S, PUROHIT V, PANDEY P, JOSHI S, MOORE ED, JOHANSSON SL, SINGH PK, GANTI AK, BATRA SK. Graviola: a novel promising natural derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cell *in vitro* and *in vivo* through altering cell metabolism. *Cancer Letters*, 323: 1-11, 2012.

TRENDOWSK M. Recent advances in the development of antineoplastic agents derived from natural products. *Drugs*, 75, 1993-2016, 2015.

TSAI CW, CHEN HW, SHEEN LY, LII CK. Garlic: health benefits and actions. *Bio Medicine*, 2011(12002), 2011.

TSUBURA A, LAI YC, KUWATA M, UEHARA N, YOSHIZAWA K. Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 11: 249-253, 2011.

TUNA S, DIZDAR O, CALIS M. The prevalence of usage of herbal medicines among cancer patients. *Journal of the Balkan Union of Oncology*, 18(4): 1048-1051, 2013.

ÜRMÉNYI FG, SARAIVA GD, CASANOVA LM, MATOS AD, DE MAGALHÃES CAMARGO LM, ROMANOS MT, COSTA SS. Anti-HSV-1 and HSV-2 flavonoids and a new kaempferol triglycoside from the medicinal plant *Kalanchoe daigremontiana*. *Chemistry & Biodiversity*, 13(12): 1707-1714, 2016.

VALDÉS A, GARCÍA-CAÑAS V, ROCAMORA-REVERTE L, GÓMEZ-MARTÍNEZ A, FERRAGUT JA, CIFUENTES A. Effect of rosemary polyphenols on human colon cancer cells: transcriptomic profiling and functional enrichment analysis. *Genes & Nutrition*, 8: 43-60, 2013.

VALENCIA L, MUÑOZ D, ROBLEDO S, ECHEVERRI F, ARANGO G, VÉLEZ I, TRIANA O. Trypanocidal and cytotoxic activity of extracts from Colombian plants. *Biomédica*, 31(4): 552-559, 2011.

VAN ERK MJ, ROEPMAN P, VAN DER LENDE TR, STIERUM RH, AARTS JMMJG, VAN BLADEREN PJ, VAN OMMEN B. Integrated assessment by multiple gene expression analysis of quercetin bioactivity on anticancer-related mechanisms in colon cancer cells *in vitro*. *European Journal of Nutrition*, 44: 143-156, 2005.

VAN GORKOM BA, DE VRIES EG, KARRENBELD A, KLEIBEUKER JH. Review article: Anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13: 443-452, 1999.

VAREJÃO CV, ESPÍRITO SANTO FH, RIBEIRO, MDNS, GRABOIS MF, FARIA L, XAVIER C. O uso da acupuntura para dor em pacientes pediátricos oncológicos: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 11(1): e22911123311, 2022.

VASCONCELOS IP, SILVA REV, COSTA PMC, RODRIGUES LJ. Nutrition and bioactive potential of the noni fruit cultivated from the Mato Grosso State. *Ciência Rural*, 51(2): 1-5,

2021.

VAZ APA, JORGE MHA. Gengibre - Série Plantas Medicinais, Condimentares e Aromáticas. Corumbá: Embrapa, 2006.

VERDAM MCS, SILVA CB. O estudo de plantas medicinais e a correta identificação botânica. *Visão Acadêmica*, 11(1): 7-13, 2010.

VICENTE G, MOLINA S, GONZÁLEZ-VALLINAS M, GARCÍA-RISCO MR, FORNARI T, REGLERO G, MOLINA AR. Supercritical rosemary extracts, their antioxidant activity and effect on hepatic tumor progression. *The Journal of Supercritical Fluids*, 79: 101-108, 2013.

VIEIRA DRP, AMARAL FMM, MACIEL MCG, NASCIMENTO FRF, LIBÉRIO SA, RODRIGUES VP. Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, 155: 1441-1449, 2014.

VIRGÍNIO TB, CASTRO KS, LIMA ALA, ROCHA JV, BONFIM IM, CAMPOS A. C. Utilização de plantas medicinais por pacientes hipertensos e diabéticos: estudo transversal no nordeste brasileiro. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 31: 1-10, 2018.

WALLACE GC, HAAR CP, VANDERGRIFT WA, GIGLIO P, RAY SK, PATEL SJ, DAS A. Multi-targeted DATS prevents tumor progression and promotes apoptosis in an animal model of glioblastoma via HDAC-inhibition. *Journal of Neuro-Oncology*, 114: 43-50, 2013.

WANG H, YANG J, HSIEH S, SHEEN L. Allyl sulfides inhibit cell growth of skin cancer cells through induction of DNA damage mediated G2/M arrest and apoptosis. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 58: 7096-7103, 2010.

WANG HC, PAO J, LIN SY, SHEEN LY. Molecular mechanisms of garlic-derived allyl sulfides in the inhibition of skin cancer progression. *Annals of The New York Academy of Science*, 1271: 44-52, 2012a.

WANG L, BYUNG-SUN M, LI Y, NAKAMURA N, GUO-WEI Q, CAN-JUN L, HATORI M. Annonaceous acetogenins from the leaves of *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(3): 561-565, 2002.

WANG Y, TIAN WX, MA, XF. Inhibitory effects of onion (*Allium cepa* L.) extract on proliferation of cancer cells and adipocytes via inhibiting fatty acid synthase. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13: 5573-5579, 2012b.

WANG Y, ZHU X, MA H, DU R, LI D, MA D. Essential Oil of *Chenopodium ambrosioides* induced caspase-dependent apoptosis in SMMC-7721 cells. *Mater Journal of Chinese Medicine*, 39: 1124-1128, 2016.

WELZ AN, EMBERGER-KLEIN A, MENRAD K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(92): 1-9, 2018.

WENG CJ, WU CF, HUANG HW, HO CT, YEN GC. Anti-invasion effects of 6-shogaol and 6-gingerol, two active components in ginger, on human hepatocarcinoma cells. *Molecular Nutrition and Food Research*, 54(11): 1618-1627, 2010.

WENLIANG Z, YU X, XIANWEN W, TING L, YINGCHUN E. Research progress on the antitumor effect and mechanism of kaempferol. *Chinese Journal of Experimental Formulas*, 27(20): 219-226, 2019.

WENZEL ES, SINGH ATK. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer. *In Vivo*, 32: 1-5, 2018.

WEST BJ. Mineral variability among 177 commercial noni juices. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 57(7-8): 556-558, 2006.

WHO (World Health Organization). 1999. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol. 1. Geneva: WHO Publications.

WHO (World Health Organization). 2022. Cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 20 fev 2022.

WILD CP, WEIDERPASS E, STEWART BW. (editors). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020.

WILEY K, LEFEBVRE KB, WALL L, BALDWIN-MEDSKER A, NGUYEN K, MARSH L, BANIEWICZ D. Immunotherapy administration: Oncology Nursing Society recommendations. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 1(21): 5-7, 2017.

WINTOLAA AO, OTANGB WM, AFOLAYANAA AJ. The prevalence and perceived efficacy of medicinal plants used for stomach ailments in the Amathole District Municipality, Eastern Cape, South Africa. *South African Journal of Botany*, 108: 144-148, 2017.

WOHLMUTH H, LEACH DN, SMITH MK, MYERS SP. Gingerol content of diploid and tetraploid clones of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 53: 5772-5778, 2005.

WU PL, HSU YL, WU TS, BASTOW KF, LEE KH. Kalanchosides A–C, new cytotoxic bufadienolides from the aerial parts of *Kalanchoe gracilis*. *Organic Letters*, 8: 5207-5210, 2006.

XAVIER WDS, PACHECO STDA, SILVA LFD, NASCIMENTO LC, LOPES-JUNIOR LC, ARAÚJO BBMD, NUNES MDR. Intervenções não farmacológicas na melhoria da qualidade de vida de crianças/adolescentes oncológicos. *Acta Paulista de Enfermagem*, 33: 1 -11, 2020.

XIAO D, CHOI S, JOHNSON DE, VOGEL VG, JOHNSON CS, TRUMP DL, LEE YJ, SINGH SV. Diallyl trisulfide-induced apoptosis in human prostate cancer cells involves c-Jun N-terminal kinase and extracellular-signal regulated kinase mediated phosphorylation of Bcl-2. *Oncogene*, 23: 5594-5606, 2004.

XIAO D, PINTO JT, GUNDERSEN GG, WEINSTEIN IB. Effects of a series of organosulfur compounds on mitotic arrest and induction of apoptosis in colon cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 4(9): 1388-1398, 2005.

XIAO D, PINTO JT, SOH JW, DEGUCHI A, GUNDERSEN GG, PALAZZO AF, YOON JT, SHIRIN H, WEINSTEIN IB. Induction of apoptosis by the garlic-derived compound S-allylmercaptocysteine (SAMC) is associated with microtubule depolymerization and c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 activation. *Cancer Research*, 63(20): 6825-6837, 2003.

XIUJUAN S, GUANGFENG C, XIAOQIANG L, YU Q, SHUZHANG Y, YAN Z, XUOXUN F, CHEN Z, XIAOQING L. Scutellarein inhibits cancer cell metastasis in vitro and attenuates the development of fibrosarcoma in vivo. *International Journal of Molecular Medicine*, 35: 31-38, 2015.

XU YS, FENG JG, ZHANG D, ZHANG B, LUO M, SU D, LIN NM. S-allylcysteine, a garlic derivative, suppresses proliferation and induces apoptosis in human ovarian cancer cells in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*, 35(2): 267-274, 2014.

YANG C, GUNDALA SR, MUKKAVILLI R, VANGALA S, REID MD, ANEJA R. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis*, 36(6): 656-665, 2015.

YANG HN, KIM DJ, KIM YM, KIM BH, SOHN KM, CHOI MJ, CHOI YH. Aloe-induced toxic hepatitis. *Journal Korean of Medical Science*, 25: 492-49, 2010.

YANG J, MEYERS KJ, VAN DER HEIDE J, LIU RH. Varietal differences in phenolic content and antioxidant and antiproliferative activities of onions. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 52: 6787-6793, 2004.

YANG JY, RYU SH, LIM SJ, CHOI GH, PARK BJ. Quantitative determination of ascaridole, carvacrol and p-cymene in the biopesticides products derived from *Chenopodium ambrosioides* L. extracts by Gas Chromatography. *Korean Journal of Environmental Agriculture*, 35: 211-215, 2016.

YIN R, LI T, TIAN JX, XI P, LIU RH. Ursolic acid, a potential anticancer compound for breast cancer therapy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58: 568-574, 2017.

YOKOHIRA M, MATSUDA Y, SUZUKI S, HOSOKAWA K, YAMAKAWA K, HASHIMOTO N, SAOO K, NABAE K, DOI Y, KUNO T, IMAIDA K. Equivocal colonic carcinogenicity of *Aloe arborescens* Miller var. natalensis berger at high-dose level in a Wistar Hannover rat 2-y study. *Journal of Food Science*, 74: 24-30, 2009.

YOKOZAWA T, CHEN CP, DONG E, TANAKA T, NONAKA GI, NISHIOKA I. Study on the inhibitory effect of tannins and flavonoids against 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. *Biochemical Pharmacology*, 56: 213-222, 1998.

YOUNG HY, CHEN GL. Analytical and stability of ginger reparations. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10: 149-153, 2002.

YOUNG RC, OZOLS RF, MYERS CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *New England Journal of Medicine*, 305(3): 139-153, 1981.

YUAN R, HOU Y, SUN W, YU J, LIU X, NIU Y, LU J, CHEN X. Natural products to prevent drug resistance in cancer chemotherapy: a review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1401(1): 19-27, 2017.

ZHOU Y, FENG Y, WANG H, YANG H. 90-day subchronic toxicity study of aloe whole-leaf powder. *Wei Sheng Yan Jiu*, 32: 590-593, 2003.

ZHU J. Abiotic Stress Signaling and Responses in Plants. *Cell*, 167(2): 313-324, 2016.

APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor(a) está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA FLORA MARANHENSE NA TERAPÊUTICA DO CÂNCER**”, a ser realizada por Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho, sob a orientação da Professora Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral, da Universidade Federal do Maranhão, que tem como objetivo principal desenvolver estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense para emprego como alternativa e/ou complemento terapêutico no tratamento do câncer.

Nessa etapa da pesquisa, usaremos entrevistas em forma de perguntas, conversas informais e observações; garantindo-se que nenhuma etapa ocasionará constrangimento ou embaraço ao entrevistado. Vale esclarecer que todas as técnicas a serem empregadas foram previamente avaliadas e aprovadas por profissionais especializados na área.

Assegura-se que a identidade dos participantes será confidencial e que os dados coletados serão utilizados exclusivamente para atender aos objetivos da pesquisa. A conduta de coleta que será através de um questionário, o qual foi elaborado sem inclusão de perguntas pessoais e/ou constrangedoras; portanto espera-se que os (as) entrevistados (as) não sofram riscos ou danos morais e/ou pessoais. Mas, embora com o cuidado na elaboração desse instrumento, pode, sim, ocorrer de algum entrevistado não se sentir à vontade ou constrangido para responder algum item contemplado na entrevista. Sendo assim, o (a) senhor (a) tem a liberdade total de recusar a participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa. Ressalta-se também que o (a) entrevistado (a) não terá qualquer custo financeiro diante da pesquisa.

Entre os benefícios, o desenvolvimento do estudo etnodirigido aqui proposto possibilitará obtermos dados da(s) forma(s) de preparação(ões), a(s) parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, forma de preparação, origem da informação, cuidados na guarda e conservação da(s) preparação(ões) empregada(s) em câncer como alternativa e/ou complemento terapêutico, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação; além dos dados sócio-econômicos; possibilitando, assim, a caracterização do uso de plantas na amostra em estudo. A análise desses dados juntamente permitirá o gerenciamento de ações inter e multidisciplinares relacionadas ao aproveitamento seguro e racional de plantas, com ênfase na qualidade de vida da população.

Os resultados poderão ser publicados em revistas da área da saúde assim como apresentados em simpósios e/ou congressos.

Garante-se ainda que, em qualquer etapa do estudo, os participantes terão acesso aos responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Ficam disponíveis os contatos da pesquisadora responsável Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho e da Professora Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral da Universidade Federal do Maranhão. Havendo dúvidas, questionamentos e/ou denúncias, registra-se o endereço e telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, situado na **Sala 07, Bloco C, CEB Velho, Campus Universitário do Bacanga da UFMA** (Telefone: 2109-8708).

Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho
(98)991541001

Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral
(98)981147738

Tendo recebido todas as informações necessárias, eu, _____, RG nº _____, aceito de livre e espontânea vontade, participar dessa pesquisa, e informo que assinei e recebi a cópia deste documento.

São Luís, _____ de _____ de 201__.

NÚMERO DA ENTREVISTA: _____

DATA: ____ / ____ / _____

1 Dados do Usuário

1.1 Unidade de atendimento: pública privada filantrópica

1.2 Sexo: feminino masculino

1.3 Idade: _____ anos

1.4 Bairro de residência: _____

1.5 Nível de escolaridade:

1º grau incompleto 1º grau completo 2º grau incompleto

2º grau completo superior incompleto superior completo

outro _____

1.6 Faixa salarial familiar:

menos de 2 salários mínimos 2 a 4 salários mínimos

5 a 10 salários mínimos acima de 10 salários mínimos

1.7 Já utilizou ou utiliza plantas para fins medicinais?

sim não

Se sim, qual? _____

1.8 Já utilizou ou utiliza alguma planta para tratamento do câncer?

sim não

Se sim, qual? _____

1.9 Em caso negativo:

1.9.1 Por que não utilizou?

não conhece não acredita dificuldade de acesso

só utiliza medicamento prescritos pelo médico

outro _____

1.9.2 Embora não tenha utilizado você tem conhecimento de alguma planta para tratamento do câncer?

sim não

Se sim, qual? _____

(sendo a resposta do item 1.7 positiva, prosseguir com o questionário referente ao uso popular terapêutico de plantas para tratamento do câncer)

2 Dados sobre o uso popular de plantas para tratamento do câncer

2.1 Como obteve informação sobre esse uso terapêutico da planta?

família/amigos profissional da saúde meio de comunicação outros _____

2.2 Forma de preparação utilizada: _____

2.3 Forma de obtenção: _____

2.4 Onde você adquiriu a planta?

mercado/feira livre farmácia/drogaria ervanaria outro _____

2.5 Você armazena a preparação obtida?

sim não

Se sim, onde? na geladeira no armário outro _____

2.6 Em qual utensílio você costuma guardar a preparação?

em latas em depósitos de plásticos em depósitos de vidro em qualquer recipiente

outro _____

2.7 Qual a frequência de emprego da preparação?

1 vez por dia 2 vezes por dia 3 vezes por dia mais de 3 vezes por dia outro _____

2.8 Por quanto tempo contínuo a planta (preparação) foi utilizada?

_____ dias _____ semanas _____ meses

2.9 Qual o nível de satisfação com o efeito pretendido?

ótimo bom não surtiu efeito

2.10 Quando você e/ou seu familiar utilizou a planta (preparação) foi percebido algum efeito prejudicial à saúde?

sim não

Se sim, qual? _____

2.11 Você já ouviu alguma referência sobre toxicidade, perigo ou risco no uso de plantas?

sim não

Se sim, qual? _____

2.12 Durante o período de utilização da planta foi utilizado outro produto ao mesmo tempo?

sim não

Se sim, qual? _____

2.13 Durante o período de uso da planta para o tratamento do câncer foi feita alguma restrição a alimentos, bebidas, atividades físicas ou outros?

sim não

Se sim, qual? _____

ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA FLORA MARANHENSE NA TERAPÊUTICA DO CÂNCER

Pesquisador: FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02444017.6.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO MARANHÃO -
FAPEMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.023.474

Apresentação do Projeto:

O câncer é uma doença multifatorial, constituído sério problema de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento; com estimativas de incidência e mortalidade crescentes para os próximos anos. Embora com progressos consideráveis na terapêutica anticancerígena, ainda são necessários avanços na pesquisa e desenvolvimento em busca de fármacos mais eficazes e seguros. Na busca de novos compostos farmacologicamente ativos, os recursos naturais, especialmente de origem vegetal, representam importante fonte de drogas; sendo evidenciado que agentes anticancerígenos eficazes tem sido obtidos de espécies vegetais; o que exige esforços e recursos no desenvolvimento dos estudos de validação, principalmente das espécies de uso popular. Nesse sentido, a abordagem etnofarmacológica representa importante ferramenta para seleção de espécies vegetais para esses estudos. Desta forma, esta proposta objetiva desenvolver estudo de validação de espécies vegetais da flora local empregadas popularmente no tratamento do câncer pela população de São Luis/Maranhão; visando contribuição na pesquisa e desenvolvimento de novas opções terapêuticas

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.023.474

no tratamento do câncer. Para a coleta dos dados etnofarmacológicos será empregada amostra não probabilística de conveniência, com população de estudo composta por pacientes em tratamento de câncer nos estabelecimentos com serviço especializado em todos os níveis de complexidade de São Luís, sendo empregadas entrevistas estruturadas, (com perguntas diretas, fechadas e abertas) e semi-estruturadas com foco na abordagem das espécies vegetais utilizadas popularmente na terapêutica anticancerígena. As espécies vegetais mais referidas de uso popular na amostra em estudo serão selecionadas para coleta em áreas referidas de ocorrência natural pelos entrevistados; seguida de identificação botânica nos herbários e levantamento nas bases de dados, monografias, dissertações e teses para análise da concordância do uso, potencial terapêutico, toxicidade e interação. As cinco espécies com potencial de avançar nos estudos de validação serão submetidas a ensaios químicos e físico-químicos de caracterização, identificação e doseamento dos constituintes químicos e ensaios de avaliação da atividade antitumoral com emprego de diferentes linhagens de células. O desenvolvimento desse projeto contemplará o incentivo à formação e capacitação dos recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisa, tecnologia e inovações em fitoterápicos, com ênfase na terapêutica anticancerígena, em atendimento as determinações da Política Nacional de Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Desenvolver estudo de validação de espécies vegetais da flora maranhense para emprego como alternativa e/ou complemento terapêutico no tratamento do câncer.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Considerando que o inquérito será realizado utilizando como instrumento entrevistas estruturadas e não estruturadas com foco no uso popular medicinal de plantas para tratamento de câncer , através de um questionário, o qual foi elaborado sem inclusão de perguntas pessoais e/ou constrangedoras; espera-se que os entrevistados não sofram riscos ou danos morais e/ou pessoais. Mas, embora com o cuidado na elaboração desse

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.023.474

instrumento, pode,

sim, ocorrer de algum entrevistado não se sentir a vontade ou constrangido para responder algum item contemplado na entrevista. Vale lembrar, que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser entregue aos indivíduos que concordarem em participação da pesquisa já esclarece quanto aos objetivos e perspectivas, garantindo o compromisso dos pesquisadores na proteção da identidade, sem referência pessoal a nome, data de nascimento, endereço entre outros; bem como a liberdade de desistência da pesquisa a qualquer momento; minimizando, assim, riscos de constrangimento aos entrevistados. O desenvolvimento do estudo etnodirigido aqui proposto possibilitará obtermos dados da(s) forma(s) de preparação(ões), a(s) parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, forma de preparação, origem da informação, cuidados na guarda e conservação da preparação a base de plantas para tratamento de câncer, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contra-indicação; além dos dados sócio-econômicos; possibilitando, assim, a caracterização do uso das espécies vegetais na amostra em estudo. A análise desses dados juntamente as análises químicas e biológicas permitirá o gerenciamento de ações inter e multidisciplinares relacionadas ao aproveitamento seguro e racional desses recursos como insumos na produção de fitoterápicos e cosméticos, enfocando a promoção e apoio às iniciativas de produção. Podendo contribuir também com a melhoria da qualidade de vida da população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Estudo é relevante e factível, pois compreender que o câncer é uma doença multifatorial, constituído sério problema de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento; com estimativas de incidência e mortalidade crescentes para os próximos anos. Embora com progressos consideráveis na terapêutica anticancerígena, ainda são necessários avanços na pesquisa e desenvolvimento em busca de fármacos mais eficazes e seguros. Na busca de novos compostos farmacologicamente ativos, os recursos naturais, especialmente de origem vegetal, representam importante fonte de drogas; sendo evidenciado que agentes anticancerígenos eficazes tem sido obtidos de espécies vegetais; o

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.023.474

que exige esforços e recursos no desenvolvimento dos estudos de validação, principalmente das espécies de uso popular. Nesse sentido, a abordagem etnofarmacológica representa importante ferramenta para seleção de espécies vegetais para esses estudos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatório, foram apresentados.

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho está recomendado para aprovação após análise por este parecerista

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_956072.pdf	30/10/2018 14:49:23		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	30/10/2018 14:49:07	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho	Aceito
Declaração do Patrocinador	TermoDeOutorgaFAPEMA.pdf	30/10/2018 14:48:42	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho	Aceito
Outros	TermoIMOAB.pdf	30/10/2018 14:39:07	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho	Aceito
Outros	TermoHG.pdf	30/10/2018 14:37:15	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	30/10/2018 14:32:19	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.pdf	30/10/2018 14:31:38	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.docx	30/10/2018 14:31:23	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.023.474

Não

SAO LUIS, 16 de Novembro de 2018

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Certidão

Cadastro nº A16BB83

Declaramos, nos termos do art. 41 do Decreto nº 8.772/2016, que o cadastro de acesso ao patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado, abaixo identificado e resumido, no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado foi submetido ao procedimento administrativo de verificação e não foi objeto de requerimentos admitidos de verificação de indícios de irregularidades ou, caso tenha sido, o requerimento de verificação não foi acatado pelo CGen.

Número do cadastro: **A16BB83**
Usuário: **UFMA**
CPF/CNPJ: **06.279.103/0001-19**
Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético/CTA**
Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Attalea speciosa
Kalanchoe daigremontiana

Fonte do CTA

CTA de origem não identificável

Título da Atividade: **ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS DA FLORA
MARANHENSE NA TERAPÊUTICA DO CÂNCER**

Equipe

FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL **UFMA**
Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho **UFMA**

Data do Cadastro: **07/12/2021 11:45:32**

Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **17:15 de 04/04/2022.**



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
ASSOCIADO - **SISGEN**

Journal of Ethnopharmacology

Plant species used in cancer treatment: a review of Ethnopharmacology as a selection tool

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Review Article
Keywords:	ethnopharmacological approach; popular use; anticancer activity; pharmacovigilance; medicinal plants
Corresponding Author:	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho, Master Federal University of Maranhao BRAZIL
First Author:	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho, Master
Order of Authors:	Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho, Master Roberta Sabrine Duarte Gondim Crisálida Machado Vilanova Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos Flavia Maria Mendonça do Amaral
Abstract:	<p>Ethnopharmacological relevance</p> <p>Cancer is the second leading cause of death worldwide and can be defined as the abnormal growth of cells in a multistage process that usually progresses from a precancerous lesion to a malignant tumor. Adherence to cancer treatment is hampered by the high cost and adverse effects of drugs available on the market. Therefore, Ethnopharmacology presents itself as an important tool for the selection of plant species subject to validation studies in the search for new anticancer agents. Aim of the study: Thus, the present article aims to select plant species with anticancer potential through a literature review of ethnopharmacological studies</p> <p>Materials and Methods</p> <p>A survey of ethnopharmacological studies published from 2001 to 2020 in the PubMed, Scielo, and VHL databases was carried out using as descriptors: "Ethnopharmacological Survey", "Herbal Medicine", "Medicinal Plants", "Cancer", "Neoplasm", and "Tumor". The documents found were analyzed according to pre-established inclusion and exclusion criteria for the selection of the plant species most often cited as anticancer. Subsequently, bibliographic evidence of their antitumor potential validated the selected plant species.</p> <p>Results</p> <p>Ethnopharmacological studies found the frequent popular use of <i>Zingiber officinale</i> Roscoe, <i>Allium sativum</i> L., <i>Allium cepa</i> L., and <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. and <i>Annona muricata</i> L. in the treatment of cancer. The bibliographic evidence showed that the mentioned species are targets of several evaluation studies that prove their antitumor activity, however, there is still no guarantee of safety, given the scarcity of clinical studies.</p> <p>Conclusion</p> <p>Ethnopharmacology has proven to be an effective tool in the selection of potential species with anticancer activities because it presents a high percentage of positivity in tests investigating the efficacy of the plants most often mentioned by the population. Despite this data, it was found that there is a lack of continuity in the studies regarding the clinical phases, which hinders the development of new anti-cancer agents that can be safely used by patients undergoing cancer treatment.</p>