

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**MESTRADO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA**

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTITUMORAL DE *Cnidoscolus urens* EM**  
**CAMUNDONGOS Swiss**

**PÂMELLA GRASIELLE VITAL DIAS DE SOUZA**

**Recife - Brasil**

**2013**

**PÂMELLA GRASIELLE VITAL DIAS DE SOUZA**

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTITUMORAL DE *Cnidoscopus urens* EM  
CAMUNDONGOS Swiss**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos, para obtenção do título de Mestre em Bioquímica e Fisiologia.

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Nicácio Henrique da Silva**

**CO- ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Noemia Pereira da Silva Santos**

**Recife - Brasil**

**2013**

Catálogo na Fonte:  
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Souza, Pâmella Grasielle Vital Dias de  
Avaliação da ação antitumoral de *Cnidocolus urens* em camundongos Swiss /  
Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza. – Recife: O Autor, 2013.

97 f.: il.

Orientadores: Nicácio Henrique da Silva, Noemia Pereira da Silva Santos  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro  
de Ciências Biológicas. Pós-graduação em Bioquímica e Fisiologia,  
2013.

Inclui referências e anexos |

1. Euforbiácea 2. Câncer 3. Teste de toxicidade I. Silva, Nicácio Henrique da (orient.) II. Santos, Noemia Pereira da Silva (coorient.) III. Título.

583.69

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB-2015-180

**Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza**

**“Avaliação da ação antitumoral de *Cnidocolus urens* sobre tumores sólidos experimentais em camundongos Swiss”**

Dissertação apresentada para o  
cumprimento parcial das exigências  
para obtenção do título de Mestre  
em Bioquímica e Fisiologia pela  
Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovado por:

Prof. Dr. Nicácio Henrique da Silva.

Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima.

Profa. Dra. Maria Teresa Jansem de Almeida Catanho.

Prof. Dr. Emerson Peter da Silva Falcão.

Data: 27 / 02 / 2013

**Dedico esta dissertação a todos que torceram para que tudo que eu buscava nesta fase de minha vida, desse certo. Aos meus pais Valdilene e Waldecio. À meu irmão Khayo. À meu namorado Emanuel. Aos meus avós Vonício (*In Memoriam*) e Marlene, M<sup>a</sup> Ivonilde e Valdeci. Aos meus tios Walberlene, Valdenilson, Vonicio, Waldenio e Waldson e ao meu orientador Dr. Nicácio.**

## AGRADECIMENTOS

À Deus que sempre caminhou ao meu lado, segurando minha mão e que sempre mostrou a mim e minha família uma janela;

À minha amada mãe Valdilene, que com a força do seu amor, me proporcionou a maior riqueza que um ser humano pode ter, através do seu árduo trabalho, os estudos e ao meu pai amado Waldecio que sempre batalhou com toda sua força para me proporcionar uma vida digna com muito amor, juntos dedicaram suas vidas para fazer de mim a pessoa que sou hoje;

Ao meu irmão querido Khayo pelo companheirismo, carinho de nossa infância até hoje e pelo empenho para ajudar a realizar um sonho dos nossos pais, muito obrigada;

Ao meu amado companheiro e namorado Emanuel, pelo incentivo de ir sempre à luta, pela sua dedicação e admiração e que sempre me deu sua mão forte;

Aos meus avós Vonicio (*In Memoriam*) e Marlene, Ivonilde e Valdeci pelo amor e carinho dedicado;

Aos meus tios Bela, Nilson, Vonicio, Waldênio, Waldson, Lúcia, Iram que torceram para que eu pudesse vencer mais esta fase;

Aos meus primos Pablo e Pedro que são como irmãos, pelo seu carinho e consideração;

A meu primo Tiago que me ajudou com seu entendimento científico;

A todos os meus familiares que um pouco mais distantes, mas, desejaram-me todo sucesso;

À minha sogra Lucinha que com a sua fé, torceu por mim;

Aos meus amigos Ewerton, Nathalie, Pamella, Rafael, Raquel pelo companheirismo e amizade verdadeira que dura até hoje, juntos sempre;

Ao meu amigo Tiago pela sua imensa disposição em estar comigo na finalização deste trabalho;

As minhas amigas Janaína e Sarah, que foram companheiras nas idas e vindas de CDI (Candeias- Dois Irmãos) e pelas estatísticas;

Aos meus amigos Adenor e Andréica pelos momentos de descontração e pela amizade;

Aos meus amigos do Laboratório de Produtos Naturais, Cleo e Tiago que me ajudaram durante o meu mestrado;

À Mônica amiga de Laboratório, que me ajudou com suas orientações e sua experiência;

A todos os meus amigos do Laboratório de Produtos Naturais; Bruna, Bruno, Lurdes, Alexsandra, Rayanne, Joelma, Rafaela, Glícia, Mozar e Patrícia;

Ao amigo Epitácio coordenador do HC, que tem um verdadeiro prazer em ajudar, pela realização dos testes bioquímicos e hematológicos;

À biomédica Aninha por ter ajudado com os testes bioquímicos;

Aos amigos do Laboratório de Lipídios Caíque, Priscila, Bianka, Luciana pelo companheirismo e apoio nas horas difíceis;

Aos técnicos- amigos de laboratório João e Albérico que sempre estiveram dispostos a ajudar;

Aos alunos de Iniciação Científica Myza, Monique, José, Weber, João e Marília que contribuíram para a conclusão deste estudo;

Á Francio por ter dado bases iniciais e conhecimento popular que contribuíram para a realização desta pesquisa;

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vera por acolher-me em seu laboratório;

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Noemia por ter aceitado ao convite de co- orientação;

Ao Prof. Dr. Peter pelo conhecimento científico passado;

Ao meu orientador Prof. Dr. Nicácio por ser tão dedicado e empenhado a pesquisa, por ter acreditado no meu objetivo e me acolhido em seu laboratório;

A todos que de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho;

A todos que sempre torceram pela minha vitória.

A todos, muito obrigada!

“De tudo ficaram três coisas:  
A certeza de que estamos começando...  
A certeza de que é preciso continuar...  
A certeza de que podemos ser interrompidos,  
Antes de terminar...  
Façamos da interrupção um novo caminho,  
Da queda, um passo de dança,  
Do medo, uma escada,  
Do sonho, uma partida,  
Da procura, um encontro”.

Fernando Sabino

## RESUMO

*Cnidoscolus urens* pertence à família das Euphorbiaceae que é considerada uma das seis maiores famílias de Gimnospermas do bioma Caatinga. Esta espécie conhecida popularmente como urtiga branca, em levantamentos etnobotânicos realizados com populares da região do Nordeste, aparece com boa frequência e com o relato de diversas atividades biológicas como anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana e analgésica. Portanto esta dissertação teve como objetivo, determinar o perfil fitoquímico dos extratos aquoso, N- butanólico e acetato de etila de *C. urens*, a atividade *in vitro* dos extratos aquoso e etanólico de *C. urens* e atividade antitumoral *in vivo* dos mesmos extratos de *C. urens* frente à linhagem celular HELA. Assim, para avaliar a eficácia das atividades descritas pela população, iniciou-se a investigação dos constituintes metabólitos secundários produzidos por *C. urens* através do método de cromatografia de camada delgada (CCD). A citotoxicidade foi determinada pelo método de MTT e para a determinação da atividade antitumoral *in vivo*, foram induzidos carcinoma de Ehrlich experimentais em camundongos Swiss, a determinação do perfil hematológico foi obtida através de contagem automática das células vermelhas e o perfil bioquímico foi determinado por métodos enzimáticos. Os extratos aquoso, N- butanólico e acetato de etila revelaram a presença de metabólitos majoritários tais como: Flavonóides, açúcares redutores e terpenóides, além de outros compostos como cumarinas e taninos que apresentaram-se em menor concentração. Os extratos aquoso e etanólico foram efetivos na inibição do crescimento do tumor sólido de carcinoma de Ehrlich (84.4% e 79.2%, respectivamente) inclusive melhorando os parâmetros bioquímicos, sendo mantidos os níveis de ureia, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, glicose e triglicerídios e hematológicos para células sanguíneas vermelhas, células brancas e hemoglobina, indicando uma melhora na resposta imunológica dos animais tratados com os extratos. Os extratos aquoso e etanólico de *C. urens* não mostraram toxicidade *in vitro* frente à células HELA, nas concentrações testadas 12,5; 25; 50 e 100 µg/ mL, no entanto, apresentaram potencial antioxidante >50% para as concentrações de 50; 100; 200 e 500 µg/ mL. Diante desses resultados podemos concluir que os extratos aquosos e etanólico *C. urens* foram eficazes em inibir o crescimento do tumoral.

**Palavras Chave:** *Cnidoscolus urens*, Atividade antitumoral, Toxicidade.

## ABSTRACT

*Cnidoscolus urens* belongs to the family Euphorbiaceae which is considered one of the six largest families of gymnosperms of biome Caatinga from Brazil. This species are commonly known as *urtiga branca* and appears with good frequency and reporting of various biological activities such as anti-inflammatory, antitumor, antibacterial and analgesic in ethnobotanical surveys conducted in Northeast region. Therefore, this thesis aimed to determine the phytochemical profile of aqueous, butanolic and ethyl acetate of *C. urens* and *in vivo* antitumoral activity of aqueous and ethanolic extracts of *C. urens* and *in vitro* cytotoxic activity of same extracts *C. urens* in Hela cell line. Thus, to assess the efficacy of proposed activities for this work, it was started the research of metabolites produced by *C. urens* by thin layer chromatography (TLC) method, cytotoxicity was determined by the MTT method and solid tumors were induced in mice to determine the *in vivo* antitumoral activity, blood sampling at the orbital plexus was conducted in order to perform hematological and biochemical profile by automated cell count and enzymatic methods, respectively. The aqueous extracts, butanolic and ethyl acetate, revealed the presence of major metabolites such as flavonoids, terpenes and reducing sugars, and other compounds such as coumarins and tannins that are present in lower concentrations. The aqueous and ethanolic extracts were effective in inhibiting tumor growth (84.4% and 79.2%, respectively) and also improving biochemical (maintenance of urea, creatinine, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and glucose levels) and hematologic parameters (red blood cells, white blood cells and hemoglobin), which indicate an improvement of the immune response of animals treated with the extracts. The aqueous and ethanolic extracts of *C. urens* showed no toxicity *in vitro* against the Hela cells, otherwise, they showed potential antioxidant activity higher than 50% at concentrations of 50, 100, 200 and 500 mg/mL. From these results we conclude that the aqueous and ethanol extracts of *Cnidoscolus urens* were effective in inhibiting the growth of Ehrlich tumor models of solids.

**Keywords:** *Cnidoscolus urens*, antitumor activity, toxicity.

## SUMÁRIO

|       |                                                                                              |     |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.    | INTRODUÇÃO.....                                                                              | 13  |
| 2.    | REVISÃO DE LITERATURA .....                                                                  | 15  |
| 2.1   | Câncer/ Neoplasia: Definição, etimologia e fatores históricos relacionados a sua origem..... | 15  |
| 2.2   | Epidemiologia do câncer no mundo.....                                                        | 16  |
| 2.3   | Epidemiologia do câncer no Brasil .....                                                      | 18  |
| 2.4   | Ciclo celular e câncer .....                                                                 | 23  |
| 2.5   | Sinais e sintomas do câncer.....                                                             | 27  |
| 2.6   | Causas do câncer e fatores de risco .....                                                    | 29  |
| 2.7   | Prevenção .....                                                                              | 31  |
| 2.8   | Tipos de tratamento e efeitos adversos.....                                                  | 31  |
| 2.9   | 5- Fluorouracil.....                                                                         | 33  |
| 2.9.1 | Mecanismo de ação do 5- Fluorouracil .....                                                   | 34  |
| 2.10  | Impactos econômicos causados pelo câncer .....                                               | 38  |
| 2.11  | Plantas Medicinais e Fitoterápicos .....                                                     | 40  |
| 2.12  | O Bioma Caatinga .....                                                                       | 42  |
| 2.13  | Família Euphorbiaceae .....                                                                  | 45  |
| 2.14  | O Género <i>Cnidoscolus</i> sp .....                                                         | 48  |
| 2.15  | Espécie <i>Cnidoscolus urens</i> (L.) Arthur .....                                           | 50  |
| 2.16  | Referências Bibliográfica.....                                                               | 53  |
| 3.    | OBJETIVOS.....                                                                               | 65  |
| 3.2   | Geral .....                                                                                  | 65  |
| 3.3   | Específicos.....                                                                             | 65  |
| 4.    | ARTIGO .....                                                                                 | 66  |
| 5.    | CONCLUSÃO.....                                                                               | 93  |
| 6.    | ANEXOS.....                                                                                  | 94  |
| 6.1   | Anexo 01: Carta de Aprovação do Comitê de Ética.....                                         | 94  |
| 6.2   | Anexo 02: Guide For Authors.....                                                             | 96  |
| 6.3   | Anexo 03: Ficha de Identificação Botânica.....                                               | 118 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1:</b> Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma..... | 20 |
| <b>Figura 2:</b> Progressão das fases do ciclo celular.....                                                                                    | 24 |
| <b>Figura 3:</b> Mecanismo de controle do avanço do ciclo celular.....                                                                         | 24 |
| <b>Figura 4:</b> A formação dos complexos de CDKs/ciclinas estimula a célula para seguir através das várias fases de seu ciclo.....            | 25 |
| <b>Figura 5:</b> Estágios de instalação do câncer.....                                                                                         | 27 |
| <b>Figura 6:</b> Estrutura química da uracila à esquerda e estrutura química do 5- fluorouracil à direita.....                                 | 34 |
| <b>Figura 7:</b> Esquema do mecanismo de ação do 5- Fluorouracil.....                                                                          | 35 |
| <b>Figura 8:</b> Via alternativa envolvendo a timidina sintetase, resultando em dano ao DNA.....                                               | 36 |
| <b>Figura 9:</b> Ilustração demonstrativa do solo rochoso, do aspecto agressivo e da vegetação do bioma Caatinga.....                          | 43 |
| <b>Figura 10:</b> Localização e distribuição da vegetação da Caatinga no Nordeste Brasileiro.....                                              | 43 |
| <b>Figura 11:</b> Espécies da família Euphorbiaceae que apresentam importância econômica.....                                                  | 46 |
| <b>Figura 12:</b> Distribuição geográfica do gênero <i>Cnidoscolus sp</i> no Brasil.....                                                       | 48 |
| <b>Figura 13:</b> Distribuição geográfica da espécie de <i>C. urens</i> no Brasil.....                                                         | 50 |
| <b>Figura 14:</b> Imagens de <i>C. urens</i> .....                                                                                             | 51 |

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1.</b> Antiproliferative activity of extracts of <i>Cnidoscolus urens</i> in HELA cells by MTT method (A) and Neutral Red method (B)..... | 87 |
| <b>Figure 2.</b> Effect of <i>Cnidoscolus urens</i> extracts on footpad thickness (A) and EC solid tumor weight (B).....                            | 88 |
| <b>Figure 3.</b> Radical scavenging activity of <i>Cnidoscolus urens</i> extracts by DPPH method.....                                               | 89 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1:</b> Principais causas de morte no mundo e nos países em desenvolvimento, 2004 (Milhares).....                                                                                                                          | 17 |
| <b>Tabela 2:</b> Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária.....                                               | 19 |
| <b>Tabela 3:</b> Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária.....                                               | 21 |
| <b>Tabela 4:</b> Estimativas para o ano de 2012 da classificação dos 10 primeiros estados brasileiros.....                                                                                                                          | 21 |
| <b>Tabela 5:</b> Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária, no estado de Pernambuco e na capital- Recife..... | 22 |
| <b>Tabela 6:</b> Sintomas específicos e inespecíficos relacionados a alguns tipos de cânceres.....                                                                                                                                  | 28 |
| <b>Tabela 7:</b> Efeitos diretos e citotóxico do 5- Fluorouracil sobre RNA.....                                                                                                                                                     | 37 |
| <b>Tabela 8:</b> Efeitos do 5- Fluorouracil sobre o RNA.....                                                                                                                                                                        | 37 |
| <b>Tabela 9:</b> Gastos nacionais para o cuidado com o câncer.....                                                                                                                                                                  | 38 |
| <b>Tabela 10:</b> Algumas funções biológicas atribuídas aos produtos naturais.....                                                                                                                                                  | 45 |

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Table 1.</b> Phytochemical screening of extracts of <i>Cnidocolus uren</i> .....                                       | 90 |
| <b>Table 2.</b> Biological parameters in mice bearing EC solid tumor treated with <i>Cnidocolus urens</i> extracts .....  | 91 |
| <b>Table 3.</b> Hematologic parameters in mice bearing EC solid tumor treated with <i>Cnidocolus urens</i> extracts. .... | 92 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

5- UF- 5- Fluorouracil

Aq200- Extrato aquoso de 200 mg/kg

*C. urens*- *Cnidoscolus urens*

CDKIs- Inibidores de quinases dependentes de ciclinas

CDKs- Quinases dependentes de ciclinas

DNA- Ácido desoxirribonucleico

DPPH- 1,1- difenilpicrilhidrazilo

CE- Carcinoma de Ehrlich

EDTA- Ethylenediamine tetraacetic acid

EtOH200- Extrato etanólico de 200 mg/kg

FDA- Food and Drug Administration

Hb- Hemoglobina

HDL- c- Colesterol- HDL

I.P.- Intraperitoneal

I.V.- Intravenoso

INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IPA- Instituto Agrônomo de Pernambuco

LMA- Leucemia Mielóide Aguda

MS- Ministério da Saúde

MTT- (3- [4,5- dimetiltiazol- 2- il]- 2,5 difeniltetrazólico

NC- Controle negativo

OMS- Organização Mundial da Saúde

RBC- Red blood cells

RNA- Ácido ribonucléico

RUV- Radiação ultravioleta

SUS- Sistema Único de Saúde

TC- Colesterol total

TLC- Thin layer chromatography

UV- Ultravioleta

WBC- White blood cells

WHO- Word Health Organization

## 1. INTRODUÇÃO

As plantas são usadas como fonte de um arsenal terapêutico para diversas patologias desde os tempos pré-históricos. Elas produzem substâncias químicas essenciais para o seu desenvolvimento e sua proteção. Muitos destes compostos, tais como, flavanóides, alcalóides, entre outros, tem se pronunciado como agentes medicinais no tratamento dessas doenças, e também como protótipos para síntese de drogas com um perfil farmacológico, assim agregando valor importantíssimo ao mercado fitoterápico (CALIXTO, 2003).

Estudos recentes sobre câncer revelam a enorme dificuldade de tratamento que esta doença representa para a medicina. Esta patologia manteve sua causa desconhecida por muito tempo não se conhecia uma forma de tratamento adequada que não fosse cirurgia com total remoção do órgão que estivesse afetado. Só a partir do século XX começaram a descobrir e desenvolver novas formas de tratamento e isso só foi possível pela associação da medicina tradicional a outras áreas como a física, química e biologia (ROCHA, 2010).

O câncer caracteriza um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum a desordem metabólica das células, as quais perdem o controle e tornam-se independentes. Este estado é responsável pela segunda maior causa de morte no mundo, tornando-se um importante problema público, pois suas consequências acarretam em grandes gastos para os sistemas públicos de saúde, além dos impactos para a família. (GLOBOCAN, 2011; INCA, 2009; WHOSIS, 2010;).

O número de novos casos de câncer vem crescendo cada vez mais e esse aumento é muito expressivo nos países que economicamente estão em desenvolvimento. Esse aumento se dá pelas mudanças culturais, alimentares e ambientais que as populações desses países estão sendo submetidas (THUN et al., 2010). As mudanças de hábito trazem para o país algumas transformações como, o aumento no número de caso de doenças crônicas. Fármacos que sejam eficientes e apresentem menos efeitos adversos no tratamento de doenças crônicas de importância pública, estão sendo alvo de novas pesquisas (BARBOSA, 2009). E uma das principais fontes para a busca desses fármacos são as plantas.

O homem busca na natureza recursos para sua sobrevivência, como alimentos e agentes terapêuticos, por exemplo. Esse contato direto com a natureza permitiu aos homens reconhecer e diferenciar vegetais (plantas) que poderiam ser utilizados, sem que lhes trouxessem nenhum malefício. E assim com a utilização de recursos naturais, surgiram muitas comunidades que tiveram suas características culturais e religiosas reveladas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006b; FUTURO; FIORINE; CASTILHO, 2004).

Devido à ausência de especificidade a toxicidade desempenhado pelas propostas das terapias atuais (a quimioterapia) para o tratamento dos diversos tipos de cânceres, pesquisadores buscam, nos mais distintos biomas alternativos que proporcionem melhores efeitos no tratamento do câncer (TANAKA et al., 2009; LEAL; CUBERO; GIGLIO, 2010; CUNHA; LEHMANN, 2003). Um bioma rico em biodiversidade pode ser um grande aliado nesta busca, a Caatinga como o principal bioma do Brasil apresenta uma vasta vegetação com mais de 900 espécies distintas (ZANIRATO, 2010). Este bioma pode representar capacidade terapêutica, por abranger uma vegetação variada e distinta, as quais são submetidas a condições de variação climática e ambiental, e por isso a Caatinga participa na contribuição para ampliar o arsenal de moléculas bioativas (CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010; PINHEIRO; COSTA; ARAÚJO, 2013).

As atividades desempenhadas por estas plantas, em especial as plantas superiores estão relacionadas com a produção de metabólitos secundários, esses metabólitos podem exercer importantes atividades biológicas (CALIXTO, 2003). Na Caatinga a família das Euphorbiaceae é uma das maiores entre as Angiospermas (RADCLIFFE SMITH, 2001).

Dentro da família Euphorbiaceae, está o gênero *Cnidocolus* que é bem distribuído no estado de Pernambuco e entre as espécies que representam este gênero, podemos citar o *C. urens* que é uma das mais importantes por estar presente em estudos etnobotânicos e sempre ser lembrada por populares quanto à sua utilização na terapêutica popular para o tratamento de várias enfermidades (AGRA; FREITAS; BARBOSA FILHO, 2007; ALBUQUERQUE, 2006; ALBUQUERQUE et al., 2007). A grande capacidade terapêutica desta espécie pode estar atrelada a grande diversificação de seus metabólitos secundários.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Câncer/ Neoplasia: Definição, etimologia e fatores históricos relacionados a sua origem

Por haver muitas referências à neoplasia, na literatura médica da Grécia Antiga, a palavra “neoplasia”, significa novo crescimento, Hipócrates criou os termos *Karkinos* e *Karkinôma*, derivados de *Karkinos* que denotam úlceras não cicatrizadas e tumores malignos sólidos, respectivamente. (PASCOAL et al., 2010; CERDEIRA FILHO, 2008; BRAZ, 2001)

Outros relatos existentes, também da Grécia Antiga entre 138 e 201 d.C. aproximadamente, que Galeno, médico de origem grega, tenha feito analogia entre o tumor e o caranguejo. (PASCOAL et al., 2010; BRAZ, 2001). Atualmente, a palavra neoplasia é a definição científica empregada para referendar o “câncer”. (ALMEIDA et al., 2005; CERDEIRA FILHO, 2008).

A expressão câncer surgiu um pouco mais tarde, advinda do latim da palavra *cancrum* que quer dizer “caranguejo”, essa designação foi atribuída ao câncer por apresentar-se com veias intumescidas e profundas, sendo comparadas as patas de um crustáceo quando firmasse na areia prendendo-se e dificultando sua remoção. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1971; ALMEIDA et al., 2005).

O mais antigo relato existente na literatura sobre a ocorrência de câncer, data o ano de 1500 a.C., quando foram encontradas em antigos papiros do Egito, que relata o aparecimento de ulcera cutânea resistente a tratamento. Indícios da presença de câncer também foram encontrados em radiografias de ossos de múmias (CARVALHO, 2006; KROEFE, 1946).

Com a falta de conhecimento, sobre o comportamento desta doença, somente no final do século XVIII, o câncer iria começar a ser entendido, a cerca de como ele poderia progredir e destruir órgãos. Sua ação invasiva, agressiva e progressiva atribuiu ao câncer um protótipo estigmatizado segundo o qual, de fato, pessoa que estivesse acometida com tal doença, na certa teria uma morte precoce e seriam rejeitadas pelo seu grupo de convivência. Essa rejeição dar-se-ia devido à crença de caráter contagioso do câncer incentivada pela ciência, que perdurou até as duas primeiras décadas do século XX (CARVALHO, 2006).

Acreditava-se também que o câncer teria como uma de suas causas, a feitiçaria, e uma bruxaria especial levasse ao seu aparecimento (VOROBIOF; SITAS; VOROBIOF, 2001). Na tentativa de desmistificar a doença foi necessário pregar-se um novo discurso, realocando a doença “câncer” como uma enfermidade crônica e degenerativa (CARVALHO, 2006).

Entretanto, podemos definir a palavra neoplasia como sendo, o crescimento descontrolado de uma nova massa celular/ tecido onde sua origem pode ser benigna ou maligna, já o câncer está relacionado ao crescimento desordenado de uma massa celular/ tecido de ascendência maligna (BOGLIOLO, 1998; MOURA et al., 2001)

O termo câncer/neoplasia tornou-se generalizado e agora é utilizado para identificar mais de uma centena de doenças. É definido e caracterizado por um histórico clínico-patológico de uma enfermidade multifatorial crônica, com perda de peso (cerca de 30% dos pacientes com câncer, apresentam perda de peso superior a 10%) e desnutrição, além do crescimento desordenado, proliferativo e difuso de células transformadas, as quais podem invadir tecidos e órgãos levando a formação de um novo tecido atípico: o tumor. Células de um tumor primário podem disseminar-se para diversas partes do corpo e diferentes órgãos levando ao surgimento de tumores secundários, assinalando-se como metástase. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1971; ALMEIDA et al., 2005; GARÓFOLO et al., 2004; GARÓFOLO; PETRILLI, 2006; KOWATA et al., 2009).

## 2.2 Epidemiologia do câncer no mundo

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer revelou à estimativa sobre os casos de câncer mundial que ocorreram em 2008, onde constava que neste mesmo ano existiram aproximadamente 12,7 milhões de casos novos de cânceres, 7,6 mortes pela mesma causa e uma incidência de 181,6 casos em cada 100 mil pessoas. Os tipos de canceres mais frequente seriam o câncer de pulmão, mama, cólon e reto, estômago e próstata (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011; FERLAY et al., 2010).

Em 2008, esta doença foi responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo e devido a sua representatividade, é considerada um problema de saúde pública mundial. Desde 2003, o câncer passou a ser uma das mais importantes causas de morte no mundo e em 2012, o Ministério da Saúde constatou uma mudança nestes números, onde o câncer passou a assumir a segunda maior causa de óbito no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; PARKIN et al., 2005; LEVI et al., 2004; INCA, 2009).

Em escala mundial, o câncer é responsável por 10,4% das principais causas de doenças, em regiões em desenvolvimento. Este número é de 26,6% em regiões desenvolvidas. O câncer como a principal causa de doenças é responsável por 12,6% dos casos no mundo,

sendo a primeira colocada no “*ranking*” das causas de doenças (**Tabela 1**). Na Europa, o câncer é responsável por 20 % de todas as mortes, apresentando um quadro de 3 milhões de casos novos (WHOSIS, 2010; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

**Tabela 1:** Principais causas de morte no mundo e nos países em desenvolvimento, 2004 (Milhares)

|                                       | Mundial     |        |      | Em<br>Desenvolvimento |        |      | Desenvolvido |        |      |
|---------------------------------------|-------------|--------|------|-----------------------|--------|------|--------------|--------|------|
|                                       | Rankin<br>g | Mortes | %    | Ranking               | Mortes | %    | Ranking      | Mortes | %    |
| <b>Doenças Cardíacas</b>              | 1           | 8,923  | 15,1 | 1                     | 7,342  | 14,5 | 2            | 1,563  | 19,3 |
| <b>Neoplasias Malignas</b>            | 2           | 7,424  | 12,6 | 2                     | 5,255  | 10,4 | 1            | 2,154  | 26,6 |
| <b>Doenças Cerebro-vasculares</b>     | 3           | 5,712  | 9,7  | 3                     | 4,949  | 9,8  | 3            | 757    | 9,4  |
| <b>Infecções Respiratórias</b>        | 4           | 4,177  | 7,1  | 4                     | 3,910  | 7,7  | 4            | 35     | 3,8  |
| <b>Condições Perinatais</b>           | 5           | 3,180  | 5,4  | 5                     | 3,141  | 6,2  |              | 285    | 0,4  |
| <b>Doenças Pulmonares Obstrutivas</b> | 6           | 3,025  | 5,1  | 6                     | 2,737  | 5,4  | 5            | 285    | 3,5  |
| <b>Doenças Diarreicas</b>             | 7           | 2,163  | 3,7  | 7                     | 2,148  | 4,2  | 6            | 14     | 0,2  |
| <b>HIV/ AIDS</b>                      | 8           | 2,040  | 3,5  | 8                     | 2,018  | 4,0  |              | 20     | 0,2  |
| <b>Tuberculose</b>                    | 9           | 1,464  | 2,5  | 9                     | 1,448  | 2,9  |              | 15     | 0,2  |
| <b>Acidentes de Trânsito</b>          | 10          | 1,275  | 2,2  | 10                    | 1,158  | 2,3  |              | 114    | 1,4  |
| <b>Diabetes Mellitus</b>              | 11          | 1,141  | 1,9  |                       | 914    | 1,8  | 7            | 221    | 2,7  |
| <b>Malária</b>                        | 12          | 889    | 1,5  |                       | 888    | 1,8  |              | 0      | 0,0  |
| <b>Suicídio</b>                       | 13          | 884    | 1,4  |                       | 707    | 1,4  | 9            | 118    | 1,5  |
| <b>Cirroses Hepáticas</b>             | 14          | 772    | 1,3  |                       | 655    | 1,3  | 10           | 116    | 1,4  |
| <b>Nefrite e Nefrose</b>              | 15          | 739    | 1,3  |                       | 611    | 1,2  | 8            | 126    | 1,6  |

O número zero, indica uma estimativa não-zero de menos 500.

\* inclui “causas decorrentes no período perinatal” como definidos na classificação internacional de doenças, peso baixo ao nascer, principalmente, prematuridade, asfixia durante o parto e trauma durante o nascimento e não inclui todas as causas de mortes que ocorrem no período perinatal.

**Fonte:** AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011.

No Caribe e nas Américas do Sul e Central, no ano de 2008, estimou-se uma ocorrência de 1 milhão de novos casos e 589 mil óbitos causados por câncer. Neste estudo estatístico ainda encontra-se o tipo de câncer que mais irá acometer as pessoas do sexo masculino, o câncer de próstata e o sexo feminino o câncer de mama (FERLAY et al., 2010; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

No ano de 2012, foram esperados 1.638.910 novos casos de câncer para serem diagnosticados, esses números não incluíram os casos de carcinoma *in situ*, o câncer de bexiga e os cânceres de células basais e escamosas. Mais de 1.500 óbitos em decorrência do câncer por dia foram estimados, totalizando um número superior 577 milhões só no ano de 2012 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

### 2.3 Epidemiologia do câncer no Brasil

A situação do câncer em nosso país vem ganhando ênfase pelo seu comportamento epidemiológico. Por ser uma doença de impacto socioeconômico mundial, muitas políticas direcionadas ao controle do câncer vem sendo desenvolvidas. Além da função de muitas instituições como o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes (INCA), a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Fundação do Câncer (que foi criada em 1991 objetivando apoiar o INCA), a fim de controlar, combater, monitorar e realizar ações para diminuir a incidência de novos casos de câncer (INCA/MS, 2011).

A OMS, prever que em 2030, o quadro estatístico de câncer estará maior, onde estima-se que ocorrerá 27 milhões de casos incidentes, 17 milhões de mortes e 75 milhões de pessoas com câncer por ano (INCA/MS, 2011).

Segundo estatísticas encontradas em um levantamento realizado no Brasil, pelo INCA, até 2012 são esperados 518.510 novos casos de câncer, sendo 257.870 ocorrerão no sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino (**Tabela 2**). Os tipos de câncer mais incidentes são os tipos de pele não melanoma (com 134 mil novos casos), tumores de próstata (60 mil), mama feminina (53 mil), cólon e reto (30 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (18 mil) (INCA/MS, 2011).

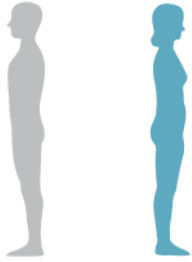
**Tabela 2:** Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária (Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10).

| Localização |                                    | Estimativas de Novos Casos |       |          |       |          |       |          |       |
|-------------|------------------------------------|----------------------------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|
| Primária    | Neoplasia                          | Homens                     |       |          |       | Mulheres |       |          |       |
|             |                                    | Estados                    |       | Capitais |       | Estados  |       | Capitais |       |
| Maligna     |                                    | Casos                      | Taxa  | Casos    | Taxa  | Casos    | Taxa  | Casos    | Taxa  |
|             |                                    |                            | Bruta |          | Bruta |          | Bruta |          | Bruta |
|             | <b>Próstata</b>                    | 60.180                     | 62,54 | 15.660   | 75,26 | -        | -     | -        | -     |
|             | <b>Mama feminina</b>               | -                          | -     | -        | -     | 52.680   | 52,50 | 18.160   | 78,02 |
|             | <b>Colo Uterino</b>                | -                          | -     | -        | -     | 17.540   | 17,49 | 5.050    | 21,72 |
|             | <b>Traqueia, Brônquio e Pulmão</b> | 17.210                     | 17,90 | 4.520    | 21,85 | 10.110   | 10,08 | 3.060    | 13,31 |
|             | <b>Cólon e Reto</b>                | 14.180                     | 14,75 | 4.860    | 23,24 | 15.960   | 15,94 | 5.850    | 25,27 |
|             | <b>Estômago</b>                    | 12.670                     | 13,20 | 3.200    | 15,34 | 7.420    | 7,42  | 2.170    | 9,47  |
|             | <b>Cavidade Oral</b>               | 9.990                      | 10,41 | 2.760    | 13,34 | 4.180    | 4,18  | 1.130    | 4,92  |
|             | <b>Laringe</b>                     | 6.110                      | 6,31  | 1.540    | 7,56  | -        | -     | -        | -     |
|             | <b>Bexiga</b>                      | 6.210                      | 6,49  | 1.900    | 9,28  | 2.690    | 2,71  | 880      | 3,72  |
|             | <b>Esôfago</b>                     | 7.770                      | 8,10  | 1.500    | 7,26  | 2.650    | 2,67  | 520      | 2,27  |
|             | <b>Ovário</b>                      | -                          | -     | -        | -     | 6.190    | 6,17  | 2.220    | 9,53  |
|             | <b>Linfoma não Hodgkin</b>         | 5.190                      | 5,40  | 1.560    | 7,66  | 4.450    | 4,44  | 1.560    | 6,85  |
|             | <b>Glândula Tireoide</b>           | -                          | -     | -        | -     | 10.590   | 10,59 | 3.490    | 14,97 |
|             | <b>Sistema Nervoso Central</b>     | 4.820                      | 5,02  | 1.190    | 5,82  | 4.450    | 4,46  | 1.200    | 5,23  |
|             | <b>Leucemias</b>                   | 4.570                      | 4,76  | 1.180    | 5,81  | 3.940    | 3,94  | 1.180    | 5,02  |
|             | <b>Corpo do Útero</b>              |                            |       |          |       | 4.520    | 4,53  | 1.700    | 7,39  |
|             | <b>Pele</b>                        | 3.170                      | 3,29  | 810      | 4,05  | 3.060    | 3,09  | 790      | 3,46  |

|                            |         |        |        |        |         |        |        |        |
|----------------------------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|
| <b>Melanoma</b>            |         |        |        |        |         |        |        |        |
| <b>Outras Localizações</b> | 43.120  | 44,80  | 11.100 | 53,33  | 38.720  | 38,61  | 10.320 | 44,50  |
| <b>Subtotal</b>            | 195.190 | 202,85 | 51.780 | 248,60 | 189.150 | 188,58 | 59.280 | 254,86 |
| <b>Pele não Melanoma</b>   | 62.680  | 65,17  | 14.620 | 70,39  | 71.490  | 71,30  | 15.900 | 68,36  |
| <b>Todas as Neoplasias</b> | 257.870 | 267,99 | 66.400 | 318,79 | 260.640 | 259,86 | 75.180 | 323,22 |

**Fonte:** Estimativa/ 2012. Incidência de Câncer no Brasil. INCA, 2011.

Quando a estatística é apresentada somente para um dos sexos, como por exemplo, o sexo masculino (**Figura 1**), os tipos de cânceres mais frequentes são: câncer de pele não melanoma (63 mil), próstata (60 mil), pulmão (17mil), cólon e reto (14 mil) e estômago (13 mil). Para pessoas do sexo feminino (**Figura 1**), por ordem de maior incidência estão os cânceres de pele não melanoma (71 mil), mama (53 mil), colo do útero (18 mil), cólon e reto (16 mil) e glândula tireoide (10 mil) (INCA/MS, 2011).

| Localização primária        | casos novos | percentual | <b>Homens</b>                                                                       | <b>Mulheres</b> | Localização primária        | casos novos | percentual |
|-----------------------------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------|------------|
| Próstata                    | 60.180      | 30,8%      |                                                                                     |                 | Mama Feminina               | 52.680      | 27,9%      |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 17.210      | 8,8%       |  |                 | Colo do Útero               | 17.540      | 9,3%       |
| Cólon e Reto                | 14.180      | 7,3%       |                                                                                     |                 | Cólon e Reto                | 15.960      | 8,4%       |
| Estômago                    | 12.670      | 6,5%       |                                                                                     |                 | Glândula Tireoide           | 10.590      | 5,6%       |
| Cavidade Oral               | 9.990       | 5,1%       |                                                                                     |                 | Traqueia, Brônquio e Pulmão | 10.110      | 5,3%       |
| Esôfago                     | 7.770       | 4,0%       |                                                                                     |                 | Estômago                    | 7.420       | 3,9%       |
| Bexiga                      | 6.210       | 3,2%       |                                                                                     |                 | Ovário                      | 6.190       | 3,3%       |
| Laringe                     | 6.110       | 3,1%       |                                                                                     |                 | Corpo do Útero              | 4.520       | 2,4%       |
| Linfoma não Hodgkin         | 5.190       | 2,7%       |                                                                                     |                 | Linfoma não Hodgkin         | 4.450       | 2,4%       |
| Sistema Nervoso Central     | 4.820       | 2,5%       |                                                                                     |                 | Sistema Nervoso Central     | 4.450       | 2,4%       |

**Figura 1:** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma. (Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10).

**Fonte:** Estimativa/ 2012. Incidência de Câncer no Brasil. INCA, 2011.

Quando a incidência está relacionada entre as cinco regiões do país (**Tabela 3**), nota-se que o Norte e Nordeste terão menor incidência do que a região Sul e Sudeste e o Centro-Oeste ficarão numa posição intermediária (INCA/MS, 2011). Essa menor incidência nas regiões Norte e Nordeste, é uma situação bastante conhecida.

Desde 2006, o MS associava a este padrão geográfico fatores importantes: O primeiro em decorrência de exposição a fatores de risco e modo de vida, outro ponto seria o gradiente regional típico da situação de saúde do Brasil e por fim, o fator que melhor explicaria esta

condição e que vem influenciar a qualidade dos dados registrado no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), como é constatado pelas altas proporções de causas mal definidas de morte nas regiões Norte e Nordeste (Ministério da Saúde, 2006).

**Tabela 3:** Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária. (Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10).

| Região       | Estimativa dos Casos Novos/ Todas as Neoplasias no Brasil |            |          |            |          |            |          |            |
|--------------|-----------------------------------------------------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
|              | Homens                                                    |            |          |            | Mulheres |            |          |            |
|              | Estados                                                   |            | Capitais |            | Estados  |            | Capitais |            |
|              | Casos                                                     | Taxa Bruta | Casos    | Taxa Bruta | Casos    | Taxa Bruta | Casos    | Taxa Bruta |
| Norte        | 10.470                                                    | 130,14     | 4.790    | 201,34     | 11.230   | 142,15     | 5.080    | 202,12     |
| Nordeste     | 42.480                                                    | 158,39     | 10.720   | 192,37     | 45.870   | 163,07     | 13.090   | 205,63     |
| Centro-Oeste | 23.700                                                    | 330,79     | 5.350    | 414,68     | 20.930   | 287,92     | 4.910    | 353,54     |
| Sudeste      | 133.040                                                   | 330,10     | 39.480   | 401,62     | 139.850  | 328,45     | 45.190   | 409,75     |
| Sul          | 48.180                                                    | 346,83     | 6.060    | 344,94     | 42.760   | 296,43     | 6.910    | 352,00     |

**Fonte:** Estimativa/ 2012. Incidência de Câncer no Brasil. INCA, 2011.

O estado de Pernambuco posiciona-se em oitavo lugar (**Tabela 4**) quando estimado o número total de novos casos de câncer, por estado brasileiro, esperando atingir uma marca de 18.530 casos só no ano de 2012. Espera-se que o tipo de câncer mais comum em Pernambuco para indivíduos de sexo masculino seja o de próstata com 2.310 casos (**Tabela 5**) e dessa totalidade 500 casos ocorreram na capital, Recife. Para indivíduos do sexo feminino o tipo de câncer mais prevalente no estado será o de mama, como 2.190 casos (**Tabela 5**), dos quais 680 ocorreram na capital do estado (INCA/MS, 2011).

**Tabela 4:** Estimativas no ano de 2012 da classificação dos 10 primeiros estados brasileiros. Maior incidência de novos casos de câncer incluindo o câncer de pele não melanoma e o tipo de câncer mais prevalente entre homens e mulheres exceto o câncer de pele não melanoma (Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10).

| Estados Brasileiros | Nº Casos novos de câncer | Nº Casos de câncer de pele não melanoma | Tipo de Câncer mais Frequente |             |                |             |
|---------------------|--------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------|----------------|-------------|
|                     |                          |                                         | Homem                         |             | Mulher         |             |
|                     |                          |                                         | Tipo de Câncer                | Nº de Casos | Tipo de Câncer | Nº de Casos |
| São Paulo           | 141.440                  | 31.680                                  | Próstata                      | 15.690      | Mama           | 15.620      |
| Rio de Janeiro      | 66.510                   | 18.690                                  | Próstata                      | 7.580       | Mama           | 8.140       |
| Minas Gerais        | 54.200                   | 3.520                                   | Próstata                      | 6.820       | Mama           | 4.700       |
| Rio Grande do Sul   | 40.510                   | 14.680                                  | Próstata                      | 4.270       | Mama           | 4.610       |
| Paraná              | 31.240                   | 7.000                                   | Próstata                      | 3.550       | Mama           | 3.110       |
| Bahia               | 20.620                   | 4.880                                   | Próstata                      | 2.930       | Mama           | 2.110       |

|                       |        |       |          |       |      |       |
|-----------------------|--------|-------|----------|-------|------|-------|
| <b>Santa Catarina</b> | 19.190 | 7.800 | Próstata | 1.670 | Mama | 1.630 |
| <b>Pernambuco</b>     | 18.530 | 4.320 | Próstata | 2.310 | Mama | 2.190 |
| <b>Goiás</b>          | 18.400 | 7.260 | Próstata | 2.090 | Mama | 1.320 |
| <b>Ceará</b>          | 17.390 | 4.480 | Próstata | 2.110 | Mama | 1.770 |

Fonte: Estimativa/ 2012. Incidência de Câncer no Brasil. INCA, 2011.

**Tabela 5:** Estimativas no ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária, no estado de Pernambuco e na capital- Recife. (\*\* menores que 15 casos, Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10)

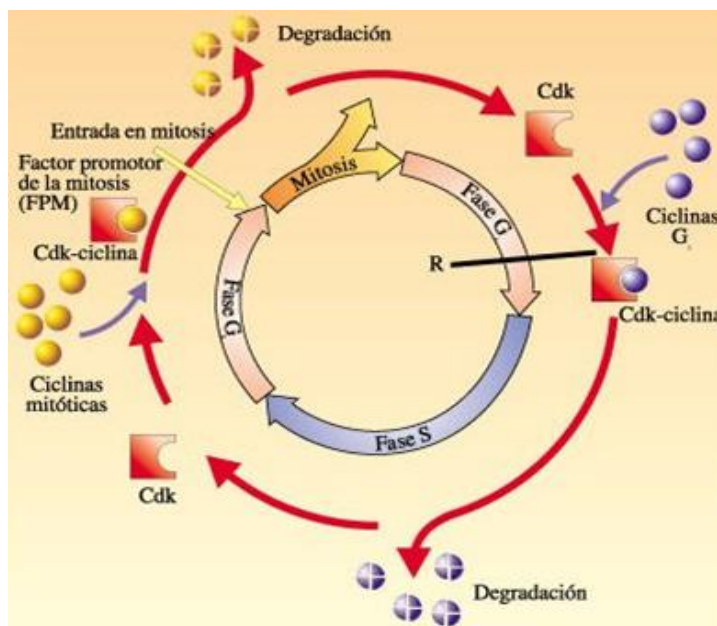
| Localização Primária Neoplasia Maligna | Estimativa dos Casos Novos |            |         |            |          |            |         |            |
|----------------------------------------|----------------------------|------------|---------|------------|----------|------------|---------|------------|
|                                        | Homens                     |            |         |            | Mulheres |            |         |            |
|                                        | Estado                     |            | Capital |            | Estado   |            | Capital |            |
|                                        | Casos                      | Taxa Bruta | Casos   | Taxa Bruta | Casos    | Taxa Bruta | Casos   | Taxa Bruta |
| <b>Próstata</b>                        | 2.310                      | 53,31      | 500     | 68,97      | -        | -          | -       | -          |
| <b>Mama Feminina</b>                   | -                          | -          | -       | -          | 2.190    | 46,88      | 680     | 80,19      |
| <b>Colo do Útero</b>                   | -                          | -          | -       | -          | 970      | 20,67      | 190     | 22,15      |
| <b>Traqueia, Brônquio e Pulmão</b>     | 490                        | 11,21      | 130     | 18,60      | 350      | 7,39       | 100     | 12,31      |
| <b>Cólon e Reto</b>                    | 280                        | 6,36       | 90      | 12,52      | 430      | 9,29       | 160     | 18,68      |
| <b>Estômago</b>                        | 420                        | 9,59       | 70      | 10,37      | 280      | 6,09       | 60      | 7,21       |
| <b>Cavidade Oral</b>                   | 340                        | 7,85       | 90      | 11,99      | 180      | 3,94       | 30      | 3,41       |
| <b>Laringe</b>                         | 250                        | 5,74       | 60      | 8,1        | -        | -          | -       | -          |
| <b>Bexiga</b>                          | 170                        | 4,02       | 50      | 7,51       | 80       | 1,65       | 20      | 2,31       |
| <b>Esôfago</b>                         | 200                        | 4,56       | 30      | 4,21       | 100      | 2,17       | 20      | 2,02       |
| <b>Ovário</b>                          | -                          | -          | -       | -          | 290      | 6,23       | 90      | 10,13      |
| <b>Linfoma não Hodgkin</b>             | 190                        | 4,42       | 60      | 7,78       | 150      | 3,20       | 50      | 5,91       |
| <b>Glândula Tireoide</b>               | -                          | -          | -       | -          | 380      | 8,07       | 90      | 10,16      |
| <b>Sistema Nervoso Central</b>         | 180                        | 4,15       | 40      | 6,16       | 170      | 3,54       | 50      | 5,39       |
| <b>Leucemias</b>                       | 160                        | 3,62       | 30      | 4,15       | 170      | 3,69       | 50      | 5,44       |
| <b>Corpo do Útero</b>                  | -                          | -          | -       | -          | 270      | 5,69       | 70      | 8,19       |
| <b>Pele Melanoma</b>                   | 70                         | 1,52       | **      | 1,72       | 50       | 1,18       | **      | 1,37       |
| <b>Outras Localizações</b>             | 1.470                      | 33,83      | 340     | 47,13      | 1.620    | 34,59      | 340     | 40,03      |
| <b>Subtotal</b>                        | 6.530                      | 150,59     | 1.500   | 206,18     | 7.680    | 164,12     | 2.010   | 236,88     |
| <b>Pele não Melanoma</b>               | 1.9900                     | 45,99      | 380     | 52,92      | 2.330    | 49,83      | 460     | 54,20      |
| <b>Todas as Neoplasias</b>             | 8.520                      | 196,49     | 1.880   | 258,41     | 10.010   | 213,91     | 2.470   | 291,09     |

Fonte: Estimativa/ 2012. Incidência de Câncer no Brasil. INCA, 2011.

## 2.4 Ciclo celular e câncer

Nos seres humanos o processo de desenvolvimento celular tem início com a fecundação do óvulo pelo espermatozóide, originando um zigoto, o qual sofre sucessivas divisões para originar todas as células que constituirão os diferentes órgãos com as mais variadas funções. Este processo é regido por informações expressadas nos genes, que por sua vez estão contidas nos cromossomos, que guardam e fornecem as instruções necessárias para a organização estrutural e atividade das diferentes células no organismo, sendo estas informações genéticas inscritas numa memória química chamada DNA, o ácido desoxirribonucleico. Desta forma, o que torna uma célula diferente e lhe atribui especificidades distintas é a ativação de genes específicos (PERALTA-ZARAGOZA et al., 1997; SOUZA, 2004; SILVA, 2008).

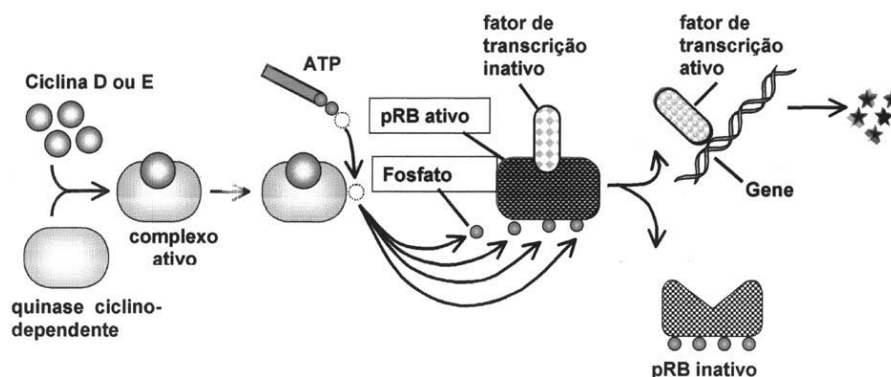
Para que uma célula se divida em outras duas (mitose) ou em quatro (meiose) células, num processo conhecido como divisão celular, necessita-se de um conjunto de ações que se passam numa célula viva e que constituem um ciclo denominado ciclo celular (MALUMBRES; BARBACID, 2001; RABENHORST et al., 1994). Antes de iniciar o ciclo celular as células estão em repouso, conhecida como fase G<sub>0</sub>. O ciclo celular tem início na fase G<sub>1</sub> (interfase), onde ocorre o aumento do tamanho celular e preparação para que possa ocorrer a cópia do seu material genético, o DNA. Em seguida o ciclo segue para fase S (síntese), permitindo que ocorra a replicação, admitindo que a célula duplique seu cromossomo e assim, inicia a fase G<sub>2</sub>, onde a célula prepara-se para passar para a fase M (mitose). Na fase M, a célula mãe, divide-se ao meio dando origem a duas células filhas (**Figura 2**). Agora, as células filhas podem iniciar imediatamente um novo ciclo celular ou ainda parar a divisão (RIVOIRE et al., 2001).



**Figura 2-** Progressão das fases do ciclo celular. Demonstrando a participação e formação dos conjugados de proteínas e enzimas (CDKs e ciclinas, ciclinas/CDHs) e os seus papéis nas mudanças das fases do ciclo.

**Fonte:** Fisicanet, 2013. Disponível em: [http://www.fisicanet.com.ar/biologia/informacion\\_genetica/ap02\\_ciclo\\_celular.php#UPg-Lx2AA4N](http://www.fisicanet.com.ar/biologia/informacion_genetica/ap02_ciclo_celular.php#UPg-Lx2AA4N)

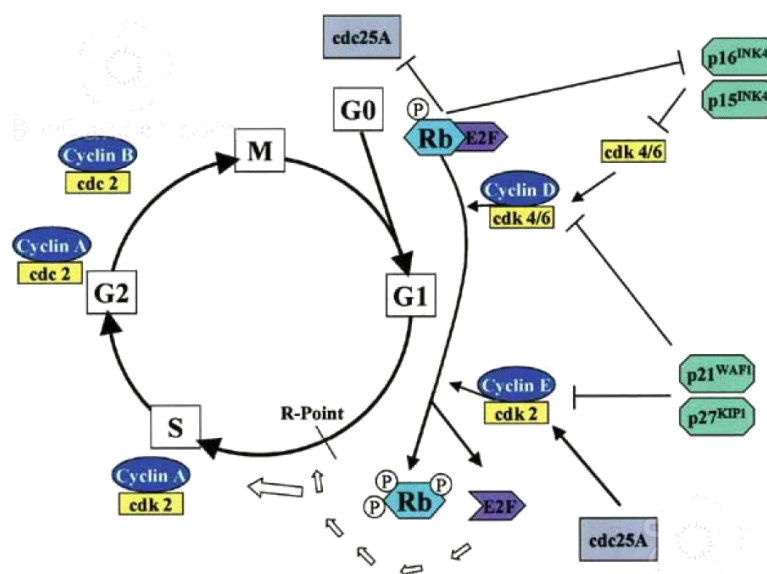
Todo o ciclo celular é regulado pela formação de conjugados entre proteínas e enzimas, que ao aumentar seus níveis permitem que as células saiam de um estágio de divisão progredindo até o fim do processo de divisão celular. Este processo é positivamente regulado ou estimulado por vias sinalizadoras que respondem a estímulos extracelulares e que agem em uma sequência de proteínas sendo ativadas. A progressão de uma fase do ciclo celular até a fase seguinte dar-se então, pela atividade de ciclinas que se ligam especificamente as proteínas CDKs (**Figura 2**). Após a formação do conjugado, as ciclinas/CDKs, promovem a fosforilação de substratos chaves que permitem o seguimento de uma fase para outra como exemplificado na **Figura 3** (WARD, 2002; GASIÓÑ et al., 2005).



**Figura 3:** Mecanismo de controle do avanço do ciclo celular. Formação dos complexos CDKs/ciclinas que sendo ativado e fosforilando a proteína Rb, que libera o fator de transcrição chamado E2FDP1. E no momento em que é ativado, promove a transcrição dos genes que têm papel na progressão da fase de síntese (S) para produzir nucleotídeos e enzimas necessárias para a replicação do material genético

**Fonte:** Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. Ward, 2002

Da mesma forma em que o ciclo celular tem processos estimuladores de iniciação da replicação, também faz-se necessário, sistemas inibidores que regulem esse mesmo processo de forma negativa. As CDKIs apresentam funções de regulação negativa ou inibitória do ciclo celular, dentre essas proteínas estão as p21, p27, p57, p16, p15, p18 e p19, as vias de regulação do ciclo celular estão esquematizadas na **Figura 4** (WARD, 2002; GASIÓÑ et al., 2005)



**Figura 4:** A formação dos complexos de CDKs/ciclinas estimula a célula para seguir através das várias fases de seu ciclo. Ao sair do estágio de repouso (G0) induzida por um estímulo mitogênico, ocorre uma indução da síntese de ciclinas do tipo D, que irá conjugar-se com a CDK- 4 e CDK- 6. Na fase G1, ocorre síntese e complexação de ciclina E/CDK- 2 a qual proporciona a mudança para fase S. A partir desse momento a ciclina A uni-se ao CDK- 2 e estimula a síntese do DNA. O Conjugado CDK/cA continua atuando na fase G2, empenhada na indução da mitose, assim CDK/cA estimula o aumento da concentração do conjugado ciclina B/CDK2 que finalizará a mitose

**Fonte:** Ciclo Celular Y Câncer. Disponível em: <http://www.biocancer.com/journal/1095/2-ciclo-celular-y-cancer>  
Acessado em: 14 de janeiro de 2013

Para que ocorra o surgimento de células mutadas e posteriormente o surgimento da neoplasia é necessário que ocorram alterações em genes específicos que codifiquem proteínas ligadas à regulação do ciclo celular e diferenciação. Essas mutações podem ser pontuais (alteração de um par de nucleotídeos), rearranjos gênicos (genes ou fragmento são movidos de lugar), amplificação gênica (amplificação de genes com função de proliferação) e alterações epigenéticas (variação do grau de metilação e acetilação) (MARK et al., 1988; ORITA et al., 1989; NEWTON et al., 1989; DUARTE; PASCHOAL, 2005; CAMPBELL et al., 2008; ZHANG et al., 2008).

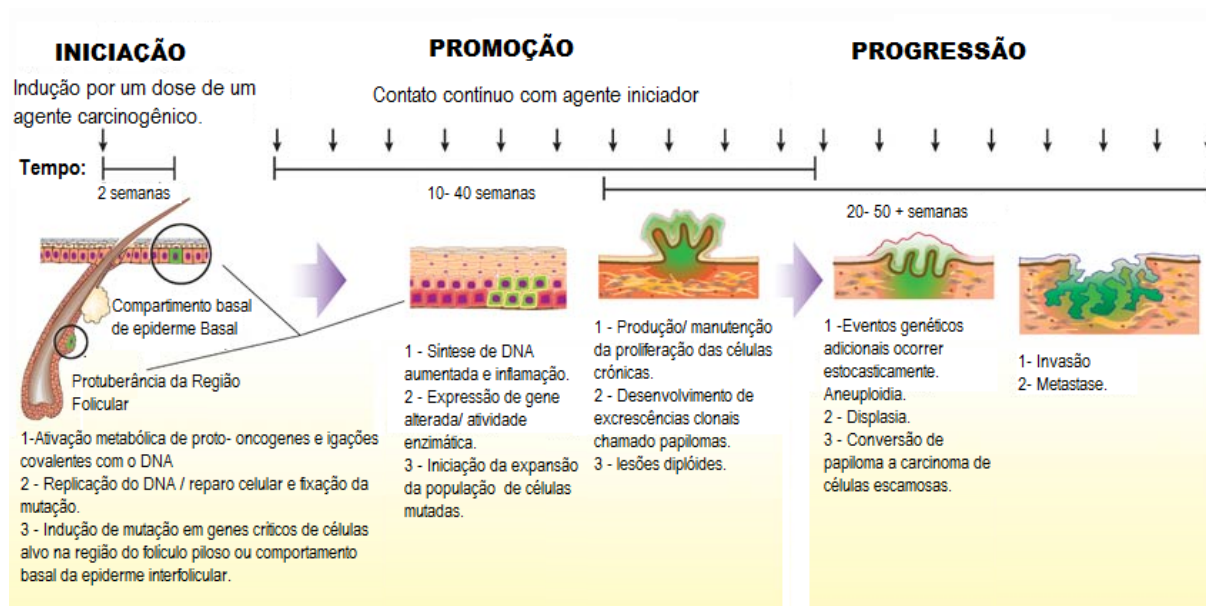
Existem três grupos de genes que estão envolvidos na regulação celular e podem sofrer mutações resultando na geração de um câncer, são os oncogenes, proto- oncogenes e os

genes supressores tumorais. Os oncogenes são ativados quando os proto-oncogenes são ativados, estes genes codificam proteínas que estimulam a proliferação celular e são responsáveis pela malignização das células normais. Já os proto-oncogenes fazem parte de uma família que regula o ciclo celular normal e que não apresentam nenhum tipo de alteração molecular. Quanto aos genes supressores tumorais tratam-se de genes que codificam proteínas inibidoras do crescimento de células tumorais e que impedem o acúmulo de mutações (GUPTA; GRABOCKA; BAR-SAG, 2011; LEVINE; PUZIO-KUTER, 2010; SHAULIAN, 2010; ZHAO et al., 2009;).

Quando as mutações caracterizam a instalação de um câncer, dá-se início ao processo de carcinogênese, o qual é dividido em três fases. A primeira fase é a iniciação, quando ocorre a alteração a nível de DNA, devido a ação de um agente oncoiniciador, mas esta mutação precisa ser capaz de passar da célula mãe para a célula filha. Essas mutações acontecem em genes supressores de tumores (atua evitando o acúmulo de mutações) e proto-oncogenes (atuam no controle da proliferação, diferenciação, migração e apoptose), desregulando as funções das proteínas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996; KLAUNIG; KAMENDULIS, 2004; ABEL et al., 2009).

A fase seguinte à iniciação é conhecida por promoção, nesta fase as células alteradas recebem estímulos para promover a expansão populacional das células mutadas e é necessário que a célula alterada tenha um contínuo contato com o promotor cancerígeno. Ainda durante a promoção essas células precisam ser mantidas. Para garantir a manutenção destas células modificadas serão necessárias que as mutações ocorridas, nesta fase, não sejam excessivas, as quais serão deletérias, se as modificações genéticas determinarem alta capacidade de proliferação e se as transformações atribuírem as células a habilidade de escape da apoptose. Portanto, se as células forem mantidas podemos dizer que esta população escapou dos mecanismos homeostáticos intracelulares, as quais, neste estágio não serão induzidas a apoptose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996; KLAUNIG; KAMENDULIS, 2004; ABEL et al., 2009).

Progressão é a próxima fase, caracterizada pela multiplicação descontrolada e desordenada, o câncer já está instalado e a partir daí a tendência é a evolução e surgimento das primeiras manifestações clínicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996; KLAUNIG; KAMENDULIS, 2004; ABEL et al., 2009). Todas as fases estão apresentadas na **Figura 5**.



**Figura 5:** Estágios de instalação do câncer. A primeira fase é a de iniciação induzida pela exposição a um agente carcinogênico e para que ocorra a promoção é necessária uma exposição contínua ao agente. O último estágio se dá pela progressão num período de 20 a 50 semanas, resultando em invasão e metástases das células modificadas.

**Fonte:** Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: Fundamentals and applications, ABEL et al, 2009.

## 2.5 Sinais e sintomas do câncer

O câncer é capaz de provocar diversos sintomas e sinais, as características desses dependem do local onde o tumor está instalado, tamanho e quanto ele compromete o órgão ou tecido. Podendo também ocorrer em algum lugar do corpo onde não irá manifestar nenhum sinal. Certos cânceres comportam-se de modo que o sistema imunológico começa a mostrar alguns sintomas inespecíficos tais como: febre, fadiga, perda de peso e outros que assemelham-se com outras patologias (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012a).

Alguns tipos de cânceres podem liberar substâncias similares as que o corpo produz, essas substâncias levam a liberação de hormônios os quais são induzidos a exercerem suas funções causando as alterações inesperadas. Alguns sinais persistentes são importantes e devem ser observados com cuidado, mas a presença deles de forma isolada não significa dizer que existe um câncer instalado (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012a).

Apesar de existir uma relação imensa de sintomas, que um indivíduo acometido pelo câncer pode apresentar, a maioria dos casos registrados desta patologia foram detectados quando a doença já se encontrava avançada localmente ou disseminada. Isso porque, tumores iniciais não costumam apresentar sinais ou sintomas que justifiquem suspeita de um caso de câncer, pois esses sinais são muito inespecíficos (BARROS et al., 2006) (**Tabela 6**).

**Tabela 6:** Sintomas específicos e inespecíficos relacionados a alguns tipos de cânceres.

|                      | Sintomas                                            | Tipo de cânceres mais frequentes                                                                                    |
|----------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inespecíficos</b> | Perda de peso inexplicada<br>(Sem motivo conhecido) | Pâncreas, estômago, esôfago e pulmão.                                                                               |
|                      | Fadiga<br>(Sem melhora)                             | Cânceres que levem a perda de sangue como: Leucemias, câncer de cólon e reto e estômago.                            |
|                      | Febre                                               | Aparecem em cânceres metastatizados, ou os que afetam o sistema imunológico como: Linfomas e Leucemias.             |
|                      | Aparecimento de massa tumoral                       | Estão relacionados aos tumores sólidos.                                                                             |
|                      | Alterações da pele                                  | Estão relacionados aos tipos de cânceres de pele.                                                                   |
|                      | Ansiedade, depressão e confusão mental              | Tais sintomas são dependentes do estado imunológico do paciente.                                                    |
| <b>Específicos</b>   | Função da bexiga ou hábitos intestinais modificados | Próstata, bexiga, de cólon e reto.                                                                                  |
|                      | Feridas                                             | Relacionado com câncer de pele.                                                                                     |
|                      | Manchas brancas na boca ou língua                   | Pode ser indicativo de uma leucoplasia (pré- câncer) que leve ao desenvolvimento do câncer de boca.                 |
|                      | Hemorragias                                         | Dependendo do local onde foi identificada a hemorragia pode indicar cânceres como o de pulmão, de cólon e de útero. |
|                      | Nódulos de mama e outras partes mole                | Encontram- se instalados em tecidos moles como mama, testículo e linfonodos.                                        |
|                      | Dificuldade de deglutir                             | São causas de tipos de cânceres como o de esôfago, estômago e faringe.                                              |
|                      | Tosse ou rouquidão                                  | A este sintoma estão relacionados os cânceres como o de pulmão, laringe e glândula da tireóide.                     |
|                      | Cefaléia, vômito                                    | Sintomas encontrados em paciente com cânceres de SNC.                                                               |
|                      | Dor óssea                                           | Tumor ósseo, leucemia, neuroblastoma.                                                                               |
|                      | Dores localizadas                                   | Dores abdominais estão relacionadas ao câncer intestinal, por exemplo.                                              |
|                      | Obstruções locais                                   | Tumores que crescem em torno do intestino ou de ductos podem obstruir o fluxo intestinal ou biliar.                 |

Fonte: American Cancer Society, 2012a. Signs and Symptoms of Cancer. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/signs-and-symptoms-of-cancer>.

## 2.6 Causas do câncer e fatores de risco

O número de novos casos de câncer e as causas de morte vêm crescendo nos países em desenvolvimento esse aumento apresenta-se de forma desordenada, pois a distribuição global e os tipos de neoplasias predominantes vêm mudando, devido inúmeros fatores e ficam cada vez mais difícil estimar, por exemplo, qual será o tipo de câncer mais prevalente (THUN et al., 2010).

Os países de baixa e média renda estão em altíssimo risco. Pois em 2007, esses países representaram 55% de toda a estatística para novos casos de câncer e a previsão é que em 2050 esse percentual alcance 61%. Mas tudo isso tem como consequência as mudanças demográficas, tais como: Clima e localização geográfica nas populações de riscos e distribuição dos fatores de risco, como envelhecimento da população, o tabagismo, desequilíbrio dietético, sedentarismo, além das dificuldades econômicas que países em desenvolvimento enfrentam, impedindo políticas direcionadas para o controle do câncer (THUN et al., 2010).

Um dos principais fatores que contribuem para o aumento de casos de câncer é o envelhecimento da população. É estimado para 2050 um crescimento de aproximadamente 133% da população mundial, tomando como base a população de 2008. Esse crescimento será ainda maior em países de baixo desenvolvimento. Assim, como ocorreu em 2002, 45% dos canceres foram diagnosticados em pessoas com idade igual ou maior de 65 anos, isso irá resultar em um aumento desproporcional na quantidade de casos de câncer nessa nova população que será de fato, mais velha (THUN et al., 2010; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006).

O hábito de fumar é o maior fator de risco, para o desenvolvimento de um câncer que poderia ser evitado. O fumo sozinho é responsável por mais 193 bilhões de dólares gastos em cuidados com a saúde. Estavam previstas para 2012, 173 200 mortes por câncer nos Estados Unidos, tendo como fator iniciador o tabaco. O aumento do risco de desenvolver câncer por consequência do tabaco esta associado ao tempo de uso do cigarro. Este uso aumenta os riscos de desenvolver tipos de canceres como o de pulmão, boca, cavidades nasais e seios paranasais, laringe e faringe, esôfago, estômago, cólon e reto, fígado, pâncreas, rim, bexiga, colo do útero, ovários e leucemia mielóide (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012b). Um total de 60% de todos os fumantes do mundo vivem na China, Índia, Indonésia, Rússia, Estados Unidos da América, Japão, Brasil, Bangladesh, Alemanha e Turquia, a maioria dos

fumantes encontra-se numa faixa etária de 40 anos e a combinação dos dois fatores aumenta as chances de desenvolver câncer (THUN et al., 2010).

A obesidade e o ganho de peso são responsáveis por aproximadamente 20% de todos os casos de câncer e podem ser associados à má alimentação (WOLIN; CARSON; COLDITZ, 2010). A associação da obesidade e ganho de peso tem como causa o consumo de alimentos ricos em gordura e açúcares, o consumo de alimentos industrializados e a falta de atividade física. Essas causas já fazem parte dos países em desenvolvimento (THUN, 2010). Este fator de risco relaciona-se com o desenvolvimento de cânceres do tipo tireóide, rins, fígado, esôfago, cólon e reto, próstata, mama, cânceres do endométrio, da vesícula biliar, de leucemias e linfomas (WOLIN; CARSON; COLDITZ, 2010).

A exposição prolongada à radiação ultravioleta (RUV) e a outros tipos de radiação causa suscetibilidade para o aparecimento de câncer de pele. Existem três formas de câncer de pele, o melanoma que foi responsável por 9.180 óbitos em 2012 e atinge principalmente indivíduos de cor branca, e as outras duas formas são o câncer de células basais e de células escamosas. A exposição à RUV não pode ser evitada, mas cuidados como, utilização adequada de protetor solar e roupas com fator de proteção diminuem drasticamente as chances de risco. Fatores ambientais como, horário de exposição à RUV, estação do ano, localização geográfica, altitude e temperatura devem ser levados em consideração. Os efeitos RUV são acumulativos ao longo da vida. Os efeitos imediatos à exposição vão desde queimaduras, danos nos olhos e supressão do sistema imunológico, já os efeitos a longo prazo culminam em envelhecimento precoce, queratoses e câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012b; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006).

A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas também está relacionada à predisposição para o desenvolvimento do câncer do trato digestivo, do trato respiratório e pela cirrose alcoólica que pode levar ao desenvolvimento do câncer de fígado. E além do álcool, agentes químicos (benzidina, cádmio e níquel) e biológicos (a presença de vírus, como HPV e HIV, predispoem alterações genéticas) também são relacionados ao desenvolvimento de certos tipos de cânceres (WARD, 2002).

## 2.7 Prevenção

Uma forma muito relevante de prevenção contra mortes precoces acarretadas pelo câncer esta diretamente ligada à qualidade de vida, a prática de exercícios, hábitos alimentares saudáveis e dieta balanceada e rica em fibras. A American Cancer Society mostrou que pessoas não fumantes, que praticam algum tipo de esporte e com dieta equilibrada, reduzem em 40% os riscos de morte prematura por câncer. A organização American Cancer Society publica periodicamente orientação sobre nutrição, estilo de vida e atividades físicas, levantando pontos como evitar o excesso de peso em qualquer idade, praticar atividade física regularmente evitando o sedentarismo, limitar o consumo de bebidas alcoólicas e comidas hipercalóricas, priorizar alimentos de origem vegetal, frutas, legumes e verduras, ricos em fibras (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012b).

World Health Organization (WHO) afirma que 33% de todos os tipos de câncer poderiam ser evitados se medidas preventivas fossem adotadas, isto oferece melhor custo benefício para o controle de câncer. E uma das mais significativas formas de prevenção é evitando o uso do tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas. Outra medida importante esta relacionada com a vacinação contra agentes infecciosos e medidas preventivas contra infecções (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Diante da facilidade e acesso aos alimentos industrializados, faz-se necessário a contribuição dos órgãos políticos, organizações privadas e escolas, que devem agir em conjunto a fim de proporcionar ambiente seguro e acessível para a realização de atividade física, aumentar e incentivar o acesso a alimentos saudáveis em todos os locais como escolas e no trabalho (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012b).

Outras medidas preventivas podem ser adotadas como, proteção adequada a exposição de radiações, a utilização de protetor solar, utilização de roupas de proteção e evitar exposição excessiva a estes tipos de radiações. (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

## 2.8 Tipos de tratamento e efeitos adversos

Existem diversos esquemas terapêuticos para pacientes acometidos por diversos tipos de canceres. As formas de tratamento frequentemente utilizadas são intervenções cirúrgicas, quimioterapia e radioterapia, mas também se faz um esquema terapêutico por hormonioterapia, imunoterapia e alguns antibióticos (os quais compõem a classe dos

quimioterápicos) que interferem na síntese dos ácidos nucléicos impedindo a duplicação do DNA e RNA. Deste modo o tipo de tratamento a ser utilizado deve ser definido pelo médico de acordo como o tipo de neoplasia e estado da doença. (TARTARI; BUSNELLO; NUNES, 2010).

É sabido que esses tratamentos alteram as necessidades nutricionais causando a uma desordem quanto ao processo de digestão, impedindo a absorção dos nutrientes, causando a uma perda de peso e de massa muscular, por vezes temporária, mas podendo persistir. Quanto ocorre uma desnutrição indesejada é necessária à ingestão de uma dieta rica em proteína, carboidratos e vitaminas, que poderão auxiliar na manutenção nutricional. (BROWN et al., 2003).

A quimioterapia é um tipo de tratamento padrão, entretanto não sendo em alguns casos nem curativo nem eficaz na tentativa de aumentar a reposta imunológica do paciente (TANAKA et al., 2009), mas de modo geral, quando utilizados para o tratamento de diversos tipos de cânceres apresentam toxicidade celular e estão classificados em agentes alquilantes, antimetabólitos, inibidores de topoisomerases e inibidores mitóticos (alcalóides de vinca) (CUNHA; LEHMANN, 2003).

Os quimioterápicos do tipo alquilante reagem a nível de DNA, induzindo uma troca de um átomo de hidrogênio por um grupo aquila, esses grupos formam ligações fortes do tipo covalente com a guanina, impedindo assim a replicação do material genético (CUNHA; LEHMANN, 2003). Essa classe de quimioterápico pode estar relacionada a lesões primárias e secundárias do DNA, assim sendo mutagênicos podem contribuir para a transformação celular e em sua maioria são suspeitos de carcinógenos. Não é por menos que após quimioterapia por agentes alquilantes é indicada a investigação não só do aparecimento de câncer em outras partes do corpo, mas principalmente de leucemia mieloide aguda (LMA), sendo reflexo da sensibilidade da medula óssea (ALLAN, 2006).

Inibidores de Topoisomerases apresentam maior especificidade de atuação na fase S e esses agentes são destinados para agirem interferindo e inibindo a ação das enzimas topoisomerases que são responsáveis pelo controle da integridade estrutural do DNA e reparação do dano. Esses agentes agem por dois mecanismos sobre o complexo de topoisomerases: 1- Estabilizando o complexo da topoisomerases, 2- Inibição catalítica da topoisomerases. Essa ação provoca apoptose celular (BRANDÃO et al., 2010; HOFLAND et al., 2000; BASSI; PALITTI, 2000; BINASCHI; ZUNINO; CAPRANICO, 1995).

Inibidores mitóticos possuem uma atividade específica sobre a proteína tubulina formadora dos microtúbulos, que são responsáveis pela migração dos cromossomos. Quando

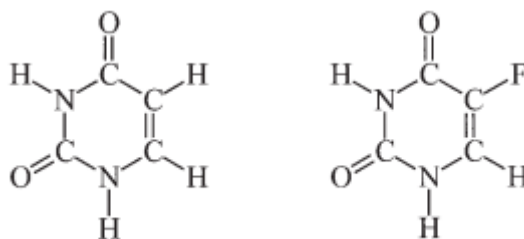
esses agentes atua ocorre a interrupção da divisão celular. E são divididos em dois grupos, os que inibem a polimerização dos microtúbulos por ligação à tubulina e estabilizadores de microtúbulos, que estimulam a polimerização e inibem a despolimerização (BRANDÃO et al., 2010).

Antimetabólitos são agentes semelhantes aos metabólitos naturais (as purinas, ácido fólico e pirimidinas) atuando na síntese do DNA, devido a esta semelhança esses agentes incorporam-se a célula e bloqueiam a síntese de enzimas envolvidas na produção de substâncias fundamentais ou transmitindo mensagens errôneas (ANDRADE; SILVA, 2007).

Deste modo, os quimioterápicos agem nas vias de síntese, replicação, e reparo do DNA, mas uma grande problemática encontrada na quimioterapia esta descrita por muitos autores e relaciona-se aos efeitos adversos, pois estes agem também em células não tumorais com consequências reversíveis, mas podendo ser letais. Muitos efeitos adversos são muito comuns, náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, taquicardia, tonturas, eritema cutâneo, alopecia, anemia, leucopenia e plaquetopenia. Além de que os efeitos colaterais estão relacionados com o estado imunológico do paciente e tipo de terapêutica e podem apresentar efeitos menos comum, tais como: toxicidades gastrointestinais, pulmonares, cardíacas, hepáticas, neurológicas, renais, vesicais, dermatológicas, disfunções reprodutivas, alterações metabólicas, reações alérgicas, fadiga, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia febril (LEAL; CUBERO; GIGLIO, 2010; ANDRADE; SILVA, 2007).

## 2.9 5- Fluorouracil

O 5- fluorouracil (5- FU), é um antineoplásico do tipo antimetabólitos, amplamente utilizado a mais de 50 anos para tratar câncer de cólon, de mama, de cabeça e pescoço (PARKER; STIVERS, 2011). Sua atividade dar-se pela inibição da biossíntese ou por incorporar-se ao DNA ou RNA. A sua citotoxicidade esta relacionada à incorporação de fluoronucleotideos ao DNA e RNA e a inibição da enzima timidilato sintetase (uma das enzimas responsáveis pela síntese do DNA) (LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003). O 5- FU é um análogo da uracila, contendo um átomo de flúor na posição 5 ao invés de um hidrogênio (MARTINO; MARTINO, 2002) (**Figura 6**).



**Figura 6:** Estrutura química da uracila à esquerda e estrutura química do 5- fluorouracil à direita.

**Fonte:** GREM, 2000. 5-Fluorouracil: Forty-plus and Still Ticking. A Review of its Preclinical and Clinical Development.

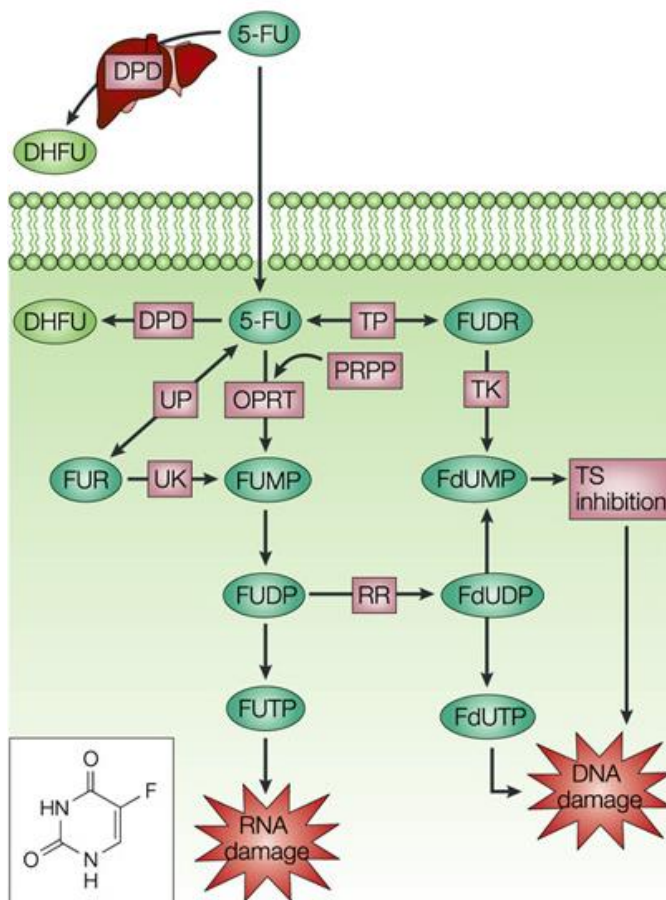
### 2.9.1 Mecanismo de ação do 5- Fluorouracil (5- FU)

Após a administração, cerca de 80% do 5- FU é rapidamente catabolizado em diidrofluorouracil (DHFU), no fígado pela ação da dihidropirimidina- desidrogenase (DPD), essa redução controla a concentração de 5- FU disponível para o anabolismo (LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003). O diidrofluorouracil (DHFU) será clivado para assim poder ser excretado. Pelo transporte facilitado, o 5- FU entra na célula sendo convertido em três metabólitos ativos: fluorodesoxiuridina-monofosfato (FdUMP), trifosfato de fluorodesoxiuridina (FdUTP) e fluorouridina trifosfato (FUTP) (PARKER; STIVERS, 2011; LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003; MARTINO; MARTINO, 2002; GREM, 2000).

O metabólito mais importante envolvido no mecanismo de ação é obtido pela conversão de fluorouridina monofosfato (FUMP) em fluorouridina trifosfato FUTP, essa conversão pode acontecer pela ação, do orotato fosforibosiltransferase (OPRT) e o pirofosfato fosforibosil (PRPP) atuando como cofator, ou ainda pela via de ação da uridina fosforilase (UP) e uridina quinase (UK) sendo convertido em fluorouridina (FUR) e posteriormente em fluorouridina monofosfato (FUMP). O fluorouridina monofosfato FUMP é fosforilado em difosfato de fluorouridina (FUDP), que pode ser novamente fosforilado convertendo- se em fluorouridina trifosfato- FUTP (metabólito ativo), ou ainda ser convertido em fluorodesoxiuridina (FdUDP) pela atuação do ribonucleótido redutase (RR) (PARKER; STIVERS, 2011; LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003; MARTINO; MARTINO, 2002; GREM, 2000).

O fluorodesoxiuridina (FdUDP) pode ser fosforilado ou desfosforilado para ser convertido em metabólito ativo ou entrar na via da timidilato sintetase (TS), respectivamente (**Figura 7**). Neste momento, a via alternativa que envolve a ação da timidina fosforilase converte 5- FU em fluorodesoxiuridina (FUDR), que quando fosforilado pela timidina quinase (TK) é transformado em fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP) podendo entrar na

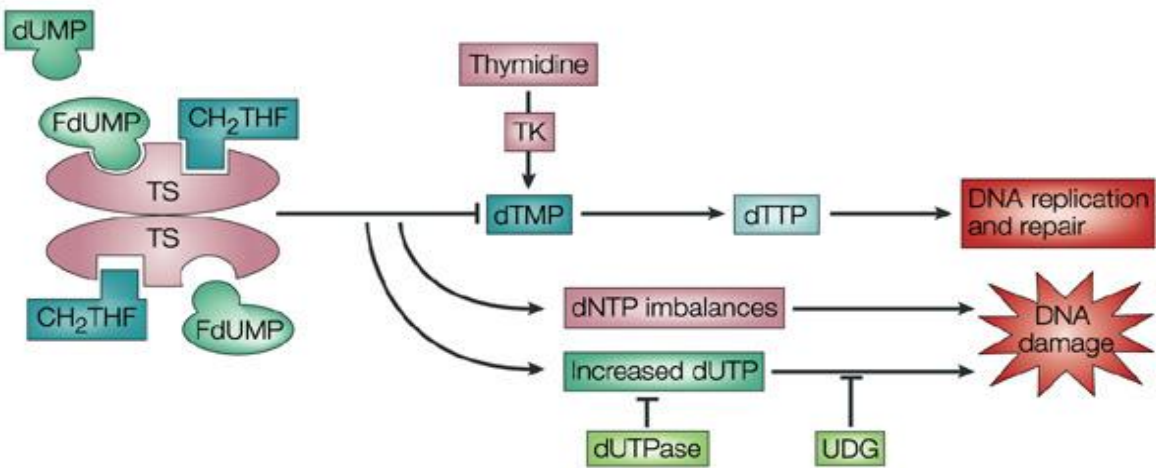
via de inibição da timidilato sintetase (TS) (PARHER; STIVERS, 2011; LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003 ; GREM, 2000).



**Figura 7:** Esquema do mecanismo de ação do 5- Fluorouracil. Reação anabólica e catabólica do 5- FU.

**Fonte:** LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies.

A via timidina sintetase catalisa a formação de desoxiuridina monofosfato (dUMP) em desoxitimidina monofosfato (dTMP) utilizando o 5,10- metileno- tetrahydrofolato ( $\text{CH}_2\text{THF}$ ) como doador do grupo metil. Quando o 5-FU é incorporado e convertido em fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), torna-se um metabólito competitivo pelos sítios de ligação dos nucleotídeos da timidilato sintetase (TS), essa ligação impede a ligação dos nucleotídeos aos sítios inibindo a síntese de desoxitimidina monofosfato (dTMP), levando a uma desordem no pool de dNTP e aumento dos níveis de desoxiuridina trifosfato (dUTP), ocasionando dano ao DNA (**Figura 8**) (PARKER; STIVERS, 2011; LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003 ;MARTINO; MARTINO, 2002; GREM, 2000).



**Figura 8:** Via alternativa envolvendo a timidina sintetase, resultando em dano ao DNA.  
**Fonte:** LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies.

Desse modo, a ação do 5- FU apresenta efeitos sobre o DNA e o RNA e esses efeitos estão descritos nas **Tabelas 7 e 8**.

**Tabela 7:** Efeitos diretos e citotóxico do 5- Fluorouracil sobre RNA.

| Consequências Bioquímicas da Inibição da Timidilato Sintetase                                                                                                                                                                                                                   | Efeitos Diretos e Indiretos Sobre a Síntese de DNA e Integridade                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Desequilíbrio desoxirribonucleótido; Depleção de monofosfato de timidina e o trifosfato de timidina; Acumulação de monofosfato de desoxiuridina; Elevação da desoxiuridina extracelular; Formação de trifosfato de desoxiuridina; Acumulo de desoxiadenosina-trifosfato.</b> | <b>Inibição da síntese de DNA; "Uracila" incorporação errada (fluoro-e trifosfato de desoxiuridina); Interferência com o alongamento da cadeia de DNA; Estabilidade alterada do DNA; Indução de DNA de cadeia simples-quebras no ADN nascente; Interferência com a reparação do DNA; Indução de quebra da cadeia do DNA;</b> |

**Fonte:** GREM, 2000. 5-Fluorouracil: Forty-plus and Still Ticking. A Review of its Preclinical and Clinical Development.

**Tabela 8:** Efeitos do 5- Fluorouracil sobre o RNA.**Efeitos Sobre o RNA**

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Diminuição da síntese de RNA;                                                          |
| A inibição com o processamento de RNA;                                                 |
| Inibição de poliadenilação do mRNA;                                                    |
| Alteração da estrutura secundária de RNA;                                              |
| Inibição das enzimas envolvidas na modificação pós-traducional de resíduos de uracila; |
| Interferência com splicing normais;                                                    |
| Alterações quantitativas na síntese de proteínas;                                      |
| Up regulação da síntese de timidilato e de proteína;                                   |
| TS ligado no complexo ternário não se liga ao mRNA TS.                                 |

**Fonte:** GREM, 2000. 5-Fluorouracil: Forty-plus and Still Ticking. A Review of its Preclinical and Clinical Development.

Apesar de revelar boa aplicabilidade e vasta utilização com boas respostas para o tratamento de diversos tipos de cânceres o 5-FU apresenta grande desvantagem. Mostra-se como substância tóxica, causando mielossupressão, distúrbios gastrointestinais, baixa seletividade para as células tumorais e as vezes a necessidade de um tratamento associado com outras drogas. Pela sua baixa biodisponibilidade, sua eficácia é limitada, em alguns tumores a expressão de TS é muito forte e baixas concentrações de folato causando resistência ao 5- FU. Devido a sua via de administração (Intravenosa- I.V.), requer a presença do paciente no hospital, levando a altos níveis de estresse, além dos riscos de desenvolver trombose e infecções (MARTINO; MARTINO, 2002).

Além das desvantagens do 5- FU a nível molecular, o 5- FU como muitos outros quimioterápicos apresentam variados efeitos adversos, o que por muitas vezes levam a um tratamento descontinuo. Gradishar e Vokes (1990) relataram uma associação de cardiotoxicidade (por exemplo, hipotensão, angina, taquicardia ventricular) em pacientes tratado com 5- FU. Os pacientes que fazem tratamento com 5- FU podem apresentar alguns sintomas como baixa contagem de células brancas, de plaquetas (com riscos de desenvolver infecções e hemorragias), escurecimento da pele e unhas, náuseas, vômitos, falta de apetite, feridas na boca, lábios ou garganta, perda de cabelo, diarreia, unhas quebradiças, aumento da sensibilidade ao sol, pele desidratada, entre outros sintomas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010).

Diante de todos esses aspectos apresentados, mesmo tendo boa desenvoltura no tratamento de diversos cânceres, é necessária a busca por drogas que apresentem melhor seletividade e menores efeitos adversos, redução da toxicidade e melhor biodisponibilidade resultando desta forma em um perfil farmacológico melhorado, além da importância da busca

por fármacos que possam ser administrados por via oral objetivando a melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Uma ótima fonte na busca de novos fármacos pode ser representada pelas plantas, particularmente aquelas pouco estudadas, porém amplamente utilizadas como fármacos naturais.

## 2.10 Impactos econômicos causados pelo câncer

Os órgãos públicos revelam um alto custo financeiro na luta contra o câncer, esses gastos estão envolvidos nas campanhas direcionadas para o tratamento, prevenção e esclarecimento para a população além da necessidade de criar infraestrutura especializada ao atendimento para pessoas acometidas pelo câncer. Mas os custos não ficam por conta apenas dos órgãos públicos, a sociedade também sofre com altos custos contra o câncer. Esses custos que são direcionados ao tratamento de câncer poderiam ser investidos na melhoria de infraestrutura de hospitais e escolas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012c).

Em 2007, o National Institute of Health (NIH) demonstrou que os custos anuais com o câncer foram de 226,8 bilhões de dólares, onde 103,8 bilhões foram investidos em custos médicos diretos de uma maneira geral em relação à saúde e o restante foram para os gastos indiretos, relacionados aos custos por perda devida à morte prematura (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012c).

Já em 2010, o NIH, projetou os custos associados com o câncer em 124,6 bilhões de dólares, com a maior parte dos custos sendo investidos principalmente nos cânceres de mama, cânceres colorretal, linfoma, o câncer de pulmão e câncer de próstata. Nesse mesmo estudo, com base no crescimento e envelhecimento da população dos EUA, pesquisadores estimaram um aumento de 27% com custo com o tratamento de câncer para 2020 (**Tabela 9**) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2011a)

**Tabela 9:** Gastos nacionais para o cuidado com o câncer.

| Tipo de Câncer | Custos em dólares U\$2.010 bilhões |       |                                                             |               |                            |          |                                      |                                      |
|----------------|------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                | 2010                               |       | 2020                                                        |               |                            |          |                                      |                                      |
|                |                                    |       | Tendência da Incidência e Sobrevivência e aumento de custos |               |                            |          |                                      |                                      |
|                | Base                               | Base  | Incidência                                                  | Sobrevivência | Incidência e Sobrevivência | Total 2% | Custos de 2% na Fase inicial e final | Custos de 5% na fase inicial e final |
| <b>Peito</b>   | 16,50                              | 20,50 | 18,19                                                       | 20,69         | 19,08                      | 23,24    | 21,37                                | 25,64                                |

|                       |        |       |        |        |       |       |        |        |
|-----------------------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|
| <b>Color-retal</b>    | 14,14  | 17,41 | 14,35  | 17,83  | 14,70 | 17,67 | 16,68  | 20,39  |
| <b>Pulmão</b>         | 12,12  | 14,73 | 12,14  | 15,23  | 12,53 | 15,19 | 14,73  | 18,84  |
| <b>Linfoma</b>        | 12,14  | 15,26 | 15,00  | 15,71  | 15,44 | 18,66 | 17,27  | 20,69  |
| <b>Próstata</b>       | 11,85  | 16,34 | 15,32  | 16,43  | 15,41 | 18,53 | 16,67  | 19,02  |
| <b>Leucemia</b>       | 5,44   | 6,95  | 6,66   | 7,24   | 6,94  | 8,38  | 7,78   | 9,35   |
| <b>Ovário</b>         | 5,12   | 6,03  | 4,49   | 6,27   | 4,64  | 5,64  | 5,26   | 6,42   |
| <b>Cérebro</b>        | 4,47   | 5,53  | 5,38   | 5,79   | 5,62  | 6,82  | 6,51   | 8,18   |
| <b>Bexiga</b>         | 3,98   | 4,91  | 4,41   | 4,98   | 4,47  | 5,38  | 4,90   | 5,71   |
| <b>Rim</b>            | 3,80   | 5,12  | 6,07   | 5,30   | 6,29  | 7,56  | 6,99   | 8,30   |
| <b>Cabeça</b>         | 3,64   | 4,34  | 3,79   | 4,40   | 3,84  | 4,65  | 4,40   | 5,46   |
| <b>Útero</b>          | 2,62   | 3,05  | 2,84   | 3,04   | 2,83  | 3,42  | 3,24   | 4,00   |
| <b>Melanoma</b>       | 2,36   | 3,16  | 3,76   | 3,18   | 3,78  | 4,60  | 4,06   | 4,58   |
| <b>Pâncreas</b>       | 2,27   | 2,83  | 2,81   | 3,16   | 3,13  | 3,80  | 3,75   | 4,92   |
| <b>Estômago</b>       | 1,82   | 2,26  | 1,81   | 2,40   | 1,92  | 2,31  | 2,25   | 2,88   |
| <b>Cerviz</b>         | 1,55   | 1,54  | 1,20   | 1,55   | 1,21  | 1,46  | 1,39   | 1,73   |
| <b>Esôfago</b>        | 1,33   | 1,76  | 1,70   | 2,04   | 1,97  | 2,38  | 2,32   | 2,97   |
| <b>Todos os Tipos</b> | 124,57 | 157,8 | 147,57 | 165,21 | 154,7 | 186,7 | 172,77 | 206,59 |

**Fonte:** National Cancer Institute, 2011b. National Expenditures for Cancer Care. Disponível em: <http://costprojections.cancer.gov/expenditures.html>.

O elevado custeio nesta luta poderia ser reduzido se todos tivessem um seguro saúde e uma atenção básica à saúde (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2011a). Já que o maior percentual financeiro é investido na área de tratamento de câncer. E se programas de prevenção fossem realmente executados sem qualquer desvio, principalmente, porque a prevenção pode reduzir a ocorrência de casos de câncer, haveria também redução dos custos voltados não só ao tratamento, mas também os de origem médica e infra-estrutura (WHOSIS, 2010).

Segundo a Sociedade Norte Americana de Câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012d), as pessoas que não possuem seguro saúde e os de minorias étnicas estão mais propensos a desenvolverem qualquer tipo de câncer e diagnosticadas em um estágio mais avançado, o que na certa exige uma atenção maior e um tratamento extenso e mais caro, levando a maiores gastos.

Nos EUA, 38% de toda a população, entre jovens e adultos, que não tinham nenhum tipo de seguro saúde, em 2009 e neste mesmo ano 577.190 americanos foram condenados a morrer com câncer, as mortes por câncer eram 1 a cada 4 mortes nos EUA (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012d).

Por atingir qualquer região do mundo, qualquer faixa etária e por ser uma doença de importância pública, podemos enxergar a necessidade de estudar os fatores, causas e

consequências que levem ao desenvolvimento do câncer. Por isto, novas vias de tratamentos estão sendo pesquisadas, novas fontes e novos recursos estão sendo buscados para o tratamento de câncer. Assim a procura por fitoterápicos que tenham ação contra o câncer e que apresentem maior custo benefício, tanto para os cofres públicos como menor efeito adverso para quem necessita deste tipo de tratamento.

### **2.11 Plantas Medicinais e Fitoterápicos**

Fitoterapia é caracterizada pela utilização de recursos naturais, como plantas, sendo uma prática milenar, e tem como base uma variedade inesgotável de produtos farmacológicos para fins terapêuticos sem isolamento de substâncias ativas. (CARTAXO; SOUSA; ALBUQUERQUE, 2010; TAN et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2012). Por tanto a procura por fitoterápicos a nível mundial, tem crescido abundantemente, esse crescimento dá-se pelo conhecimento a cerca das plantas medicinais as quais apresentam um alto valor econômico e são principais fontes para a retirada de recursos voltados para a produção de fármacos (OLIVEIRA et al., 2012).

Tal conhecimento, sobre plantas que possuem ação terapêutica, vem sendo perdurado e passado de geração em geração. Deste modo à sabedoria é passada entre pessoas de uma mesma família. Assim a imortalidade desta prática é influenciada pela idade, onde os mais antigos de uma determinada comunidade eram o portador de maior conhecimento. Conhecimento esse capaz de identificar a planta indicada para determinada doença, a parte da planta como, raízes, cascas, folhas, frutos e sementes a ser utilizada e a melhor forma de preparo como chás (onde a plantas é fervida junto com a água), decocção ou infusão (o qual a água é fervida e depois colocada sobre a planta, com agitação) (REZENDE; COCCO, 2002).

Desde o início da vida, o homem busca na natureza, recursos para sua sobrevivência, assim aprendendo e desenvolvendo seus conhecimentos e tirando proveitos dos recursos naturais locais. E a partir deste modo de vida, cada localidade desenvolveu e criou sua própria cultura, tradição e crenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006a).

Os conhecimentos da utilização de plantas como tratamento de enfermidades ocorreram nas civilizações chinesas, assíricas, egípcias e hebreus desde 2.300 a.C, e que ainda nos dias de hoje fazem uso desta prática. A fitoterapia cruzou toda a existência das mais antigas civilizações, iniciando na antiguidade seguindo até à idade média, prosseguindo pela idade moderna e contemporânea, sendo utilizada até hoje em todas as partes do mundo. No Brasil não poderia ser diferente. A origem da medicina popular com a utilização de plantas foi

influenciada de três formas, a primeira delas deve-se aos conhecimentos deixados pelos índios que habitaram os territórios brasileiros. Outras contribuições para a introdução de tratamentos alternativos foram deixadas pelos negros escravos trazidos para o Brasil e europeus e por último, quando o Brasil ainda era colônia de Portugal (BIESKI, 2005).

Um percentual de 80% da população mundial retira da natureza recursos naturais, para a promoção do cuidado com a saúde. O Brasil encontra-se entre os 10 maiores consumidores de fitoterápicos, sendo 30% dos medicamentos, disponíveis e registrados, de origem natural (OLIVEIRA et al., 2012). A prática da medicina caseira, além do incentivo realizado pelo exercício político, é estimulada entre as comunidades e sem supervisão médica, a procura pela medicina tradicional, nestes casos, só acontece se os sintomas persistirem. Outra causa que leva a escolha do tratamento por métodos alternativos dá-se quando a medicação tradicional não se encontra acessível ou é muito cara (RIBEIRO; LEITE; DANTAS- BARROS, 2005).

Diante da grande importância mundial, nota-se a necessidade de incorporar a associação entre a medicina tradicional e a medicina alternativa, visto que nem sempre é possível atingir um potencial terapêutico ideal utilizando somente a medicina tradicional. Por isso, cada vez mais vem sendo estimulados programas de saúde adaptados especificamente para cada localidade de acordo com o perfil socioeconômico (OLIVEIRA et al., 2012).

Deste modo, políticas governamentais estimulam a divulgação de plantas com potencial terapêutico e que poderão ser utilizadas como fitoterápicos e implementadas no cotidiano do Sistema Único de Saúde (SUS), com a finalidade de ampliar o número de fitoterápicos financiados por verbas federal, a fim de tornar-los acessíveis à população. (PINHO; PICHONELLI, 2009)

Os ramos de fitoterápicos movimentam cerca de US\$ 22 bilhões de dólares, no mundo, com um crescimento anual de 12%. No Brasil, a fitoterapia é detentora de uma parcela de 5% do mercado farmacêutico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Os fitoterápicos apresentam uma potencialidade inesgotável, baseados nos recursos retornáveis. E através dos conhecimentos obtidos por estudos realizados com matéria prima vegetal e levantamentos etnobotânicos, novas descobertas, e desenvolvimento de novas moléculas com aplicabilidade tecnológica, poderão fazer parte do leque para a busca de terapêuticos com maior eficiência e com menor ou nenhum efeito adverso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006b).

No Brasil encontramos uma ampla biodiversidade e vinculada a essa biodiversidade, temos a riqueza do conhecimento popular acumulado por pessoas que têm acesso direto a natureza. Portanto, é um país que somou seus conhecimentos sobre a medicina popular de uma mistura cultural entre os indígenas, europeus e africanos, sendo, hoje uma nação que é

ditada como base para o desenvolvimento de novas pesquisas para descoberta de novas fontes de medicamentos utilizando plantas medicinais como ponto de partida (SANTOS et al., 2012). Os altos custos e o potencial adverso com efeitos colaterais que fármacos industriais apresentam, incentiva a tendência para a procura de fitoterápicos (HALBERSTEIN, 2005).

No Brasil, localiza-se o bioma mais rico em biodiversidade composto por uma imensa variedade de espécies animais e vegetais. Este bioma detém um infinito potencial em fontes para encontrar matéria-prima as quais podem ser utilizadas para o desenvolvimento de novos fármacos, esse é o Bioma Caatinga, exclusivo do Brasil.

## 2.12 O Bioma Caatinga

Em todo território brasileiro, 12% é constituído de uma região semi-árida, o qual desta totalidade prevalece o bioma Caatinga, exclusivamente brasileiro, localizado entre a Floresta Amazônica e Atlântica. (INSTITUTO GEOGRÁFICO E HISTÓRICO DO AMAZONAS, 2004; PINHEIRO; COSTA; ARAÚJO, 2013). De caráter privativo e peculiar, a Caatinga apresenta solos férteis, rochosos, rasos e alcalinos e devido às altas temperaturas e característica do solo, não armazena água, com períodos de seca que podem durar sete meses ou mais, de temperatura mais amena durante o inverno, com média de 27,5° C (variando entre 27- 29° C). O nível de precipitação anual varia entre 250- 500 mm, com baixa umidade relativa, e ocupa uma área estimada de 735.000 Km<sup>2</sup>, que representa 10% de todo território brasileiro (INSTITUTO GEOGRÁFICO E HISTÓRICO DO AMAZONAS, 2004; TRENTIN et al., 2011) e uma cobertura de 60% de extensão sobre o território Nordeste (SOUZA et al., 2010).

A Caatinga é um bioma de vegetação arbustiva, variando também entre árvores, espinhosa e bem definida por ser uma floresta seca, com grande capacidade de regeneração, de caráter xerófilo, basicamente localizado no Nordeste do Brasil (**Figura 9**). Esse bioma abrange os Estados do Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahia e Sergipe, além de atingir uma parte de Minas Gerais (**Figura 10**) (TRENTIN et al., 2011; PINHEIRO; COSTA; ARAÚJO, 2013).



**Figura 9:** Ilustração demonstrativa do solo rochoso, do aspecto agressivo e da vegetação do bioma Caatinga.  
**Fonte:** SOUZA, P. G. V. D., 2013



**Figura 10:** Localização e distribuição da vegetação da Caatinga no Nordeste Brasileiro.  
**Fonte:** Souza, P.G.V.D., 2013.

Este ecossistema, com alta diversificação, de espécies adaptadas às condições do solo e do clima, apresenta cerca de 900 espécies vegetais aproximadamente, sendo 380 desta, endêmicas. Espécies como barriguda, amburana, aroeira, umbu, baraúna, maniçoba, macambira, mandacaru e juazeiro, são nativas (ZANIRATO, 2010; INSTITUTO GEOGRÁFICO E HISTÓRICO DO AMAZONAS, 2004).

Vários estudos mostram que plantas da Caatinga apresentam uma alta capacidade terapêutica, com competência para ampliar o arsenal de moléculas bioativas e em conjunto a este bioma está a importância do conhecimento popular que pode auxiliar nesta busca. Vários estudos populacionais relatam que várias espécies são utilizadas para tratar diversas enfermidades, incluindo doenças de pele, gastrointestinais, infecciosas, entre outras (CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010; PINHEIRO; COSTA; ARAÚJO, 2013).

Em um estudo realizado por Agra, Freitas e Barbosa- Filho (2007) revelaram que 483 espécies da Caatinga apresentam propriedades bioativa, mas muitas dessas espécies ainda não foram estudadas a nível de composição de seus constituintes e de suas atividades biológicas. Além de que é importantíssimo compreender o bioma, pois é altamente vulnerável a ação do homem sobre o mesmo e as modificações dela resultante e hospeda mais de 20 milhões de habitantes, que sofrem com as mudanças drásticas de estação, principalmente com o período da seca (CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010; PINHEIRO; COSTA; ARAÚJO, 2013).

Além do impacto relevante que a vegetação da Caatinga vem demonstrando para a comunidade científica, este tem importância na vida das pessoas que habitam as regiões com este tipo de vegetação, pois abriga comunidades que retiram dela animais e plantas que são utilizados para alimentação, combustível, materiais de construção e fins terapêuticos (ALMEIDA et al., 2010).

Diante desta vasta biodiversidade, inúmeras espécies têm uma representatividade de valor inestimado, outras dessas espécies são comercializadas em feiras livres como fitoterápicos, mas algumas poucas destas têm propriedades medicinais conhecidas (ALBUQUERQUE et al., 2007; CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010). Dentre todas as classes e espécies de vegetais já conhecidas podemos destacar a notável contribuição das plantas superiores (CALIXTO, 2003). São cerca de 60 mil espécies de plantas superiores, onde somente 8% já foram pesquisados os seus metabólitos e pouco mais de 1000 espécies tiveram suas propriedades medicinais avaliadas (BRASIL, 2006a). O Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (2010) estima que no bioma Caatinga, possam existir mais de 1500 exemplares de plantas superiores (entre Angiospermas e Gimnospermas).

As plantas superiores desempenham um papel fundamental para o desenvolvimento de novas drogas, embora só se tenha 10% da biodiversidade mundial estudada. Aproximadamente 140 mil metabólitos intermediários são derivados em sua maioria, de plantas superiores (CALIXTO, 2003). Esse grupo vegetal, que é composto por 55.000 espécies (SEVERIANO et al., 2010; DUARTE et al., 2004), que apresentam uma

heterogeneidade de tipos estruturais como, por exemplo, os flavonóides, os terpenóides e os alcalóides, os quais podem exercer atividades biológicas (**Tabela 10**) (GOTTLIEB; BORIN, 2012; DUARTE et al., 2004).

**Tabela 10.** Algumas funções biológicas atribuídas aos produtos naturais.

- |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - armas competitivas contra outros organismos, tais como bactérias, fungos, plantas, amebas e insetos;                                                       |
| - agentes transportadores de metais;                                                                                                                         |
| - substâncias responsáveis por interações simbióticas entre diversos organismos, tais como plantas e micróbios; nematoides e micróbios, insetos e micróbios; |
| - hormônios sexuais (ferormônios);                                                                                                                           |
| - eliciadores da diferenciação entre e dentro das células;                                                                                                   |
| - excretadores de materiais indesejáveis;                                                                                                                    |
| - produtos de DNA;                                                                                                                                           |
| - produtos de reserva para novos caminhos metabólicos.                                                                                                       |

**Fonte:** GOTTLIEB; BORIN, 2012. Químico-biologia quantitativa: um novo paradigma?

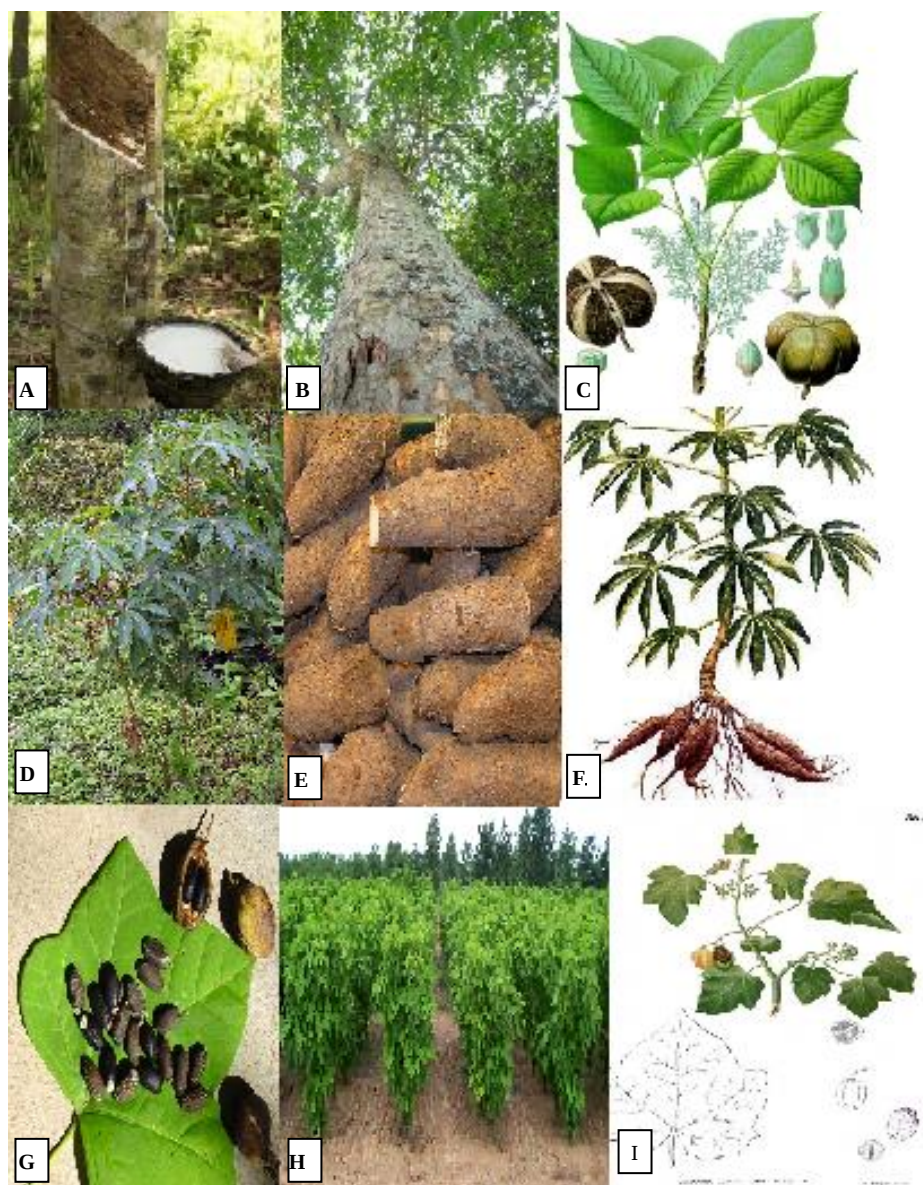
Estima-se que 520 novos fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), aproximadamente 39% tenha partido de recursos naturais. Demonstrando um pouco mais da importância desses derivados, 33% dos medicamentos mais prescritos e vendidos no mundo são de origem vegetal. Este percentual atinge a margem de 70% quando essas drogas são direcionadas para o combate contra o câncer e infecções (CALIXTO, 2003).

Estima-se que 40% dos medicamentos disponíveis, a nível mundial, foram desenvolvidos a partir de fontes naturais, onde dessa totalidade 25% foram derivados de plantas superiores (CALIXTO, 2003). Em meio a essa variedade de plantas superiores do bioma da Caatinga podemos apontar uma das famílias mais importantes que posiciona-se em sexto lugar quando falamos das maiores famílias entre as Angiospermas, ficando atrás das Asteraceae, Poaceae, Fabaceae, Orchidaceae, e Rubiaceae (RADCLIFFE- SMITH, 2001). Essa família é a Euphorbiaceae.

### 2.13 Família Euphorbiaceae

A família Euphorbiaceae é composta por 5 subfamílias, 49 tribos, 300 gêneros e 8000 espécies, entre as famílias de plantas com flores, é uma das maiores, de alta complexidade e diversificada. (SECCO et al., 2012; WMINE; DAMME, 2011). Essa família está entre as mais importantes por apresentar valor econômico histórico, como por exemplo, o gênero

*Hevea brasiliensis* (seringueira) (**Figura 11. A, B, C.**), o qual economicamente fez parte do clico da borracha, no Brasil, no século XX e a *Manihot esculenta* (macaxeira) (**Figura 11. D, E, F.**) que esta entre os mais importantes alimentos (SECCO et al., 2012). E mais recentemente a *Jatropha curcas* (pinhão-manso) (**Figura 11. G, H, I.**) que esta sendo empregada no processo de produção do biodiesel (GARG; KHATRI; GANDHI, 2011).



**Figura 11:** Espécies da família Euphorbiaceae que apresentam importância econômica. (A) Coleta do látex de uma seringueira, (B) Seringueira, (C) Desenho das folhas e sementes da seringueira. (D) Pé de macaxeira, (E) raiz de macaxeira, (F) Desenho do pé de macaxeira. (G) Folhas e sementes do pinhão- manso, (H) Plantio de pinhão- manso, (I) Desenho da folha e da semente do pinhão- manso.

**Fonte:** SOUZA, P.G.V.D., 2013.

No Brasil, a família é representada por mais de 1000 espécies, dentro de 80 gêneros (SÁTIRO; ROQUE, 2008). No Nordeste a família é registrada com uma das mais importantes do semi-árido e se distribui em 211 espécies e 45 gêneros (LUCENA; ALVES, 2010). Na caatinga possuem 17 espécies endêmicas como representante das Euphorbias (SÁTIRO; ROQUE, 2008).

As Euphorbiaceas exibem importância terapêutica e características peculiares que atribuem a esta família uma excelente atividade medicinal. Por apresentarem ampla distribuição em todas as regiões tropicais de todos os continentes, a família apresenta características de sobrevivência excepcional, como adaptações climáticas, altas cargas de mutações, além dos estímulos ambientais. A disposição para sofrer adaptações, atribui a esta família a capacidade de produzir diversos metabólitos secundários (WMINE; DAMME, 2011). Compostos tais como fenóis, ésteres, ricina, flavonoides, saponinas, terpenos, alcalóides e taninos foram encontrados em espécies desta família e relatados por Kiem et al. (2009); Duarte; Lager; Ferreira (2008); Gressler et al. (2008); Yang et al. (2007); Goel et al. (2007); Liu et al. (2007) e Rossi et al. (2003) respectivamente.

Os achados de inúmeros pesquisadores em nível de moléculas derivadas do metabolismo das Euphorbiaceas demonstram a alta eficiência desses derivados, ao desempenhar função medicinal, já que esses metabólitos são produzidos pelas plantas para desempenharem papel protetor contra as adversidades encontradas no ambiente em que vivem. (WMINE; DAMME, 2011). Assinalando assim, um bom ponto de partida para uma pesquisa de novos fitoterápicos os quais possam ser utilizados na medicina humana e veterinária ou ainda na agricultura contra pragas.

Espécies com características herbáceas, arbustivas e arbóreas, podem ser incluídas na família das Euphorbiaceae. As suas folhas podem estar dispostas de formas alternadas e opostas ou ainda verticiladas, com margens denteada, lobuladas, palmatolobadas, de estípulas livres e glândulas foliculares aparentes. Podem apresentar de forma unissexuada ou bissexuada (dióica ou monóica). Possuem inflorescências terminais ou axilares, racemosas ou cimosas. Seus caules são ricos em látex ou resina. Quanto às flores possui perianto com segmentos livres, tricarpelados e estigmas proeminentes. Já os frutos são equizocárpaceos ou capsulóides (FELIU, 2011), com deiscências explosivas (SÁTIRO; ROQUE, 2008). E uma semente por lóculo (FELIU, 2011).

Muitas espécies de Euphorbiaceae são alvos de muitos estudos científicos e são designadas para numerosas finalidades como alimentação, ornamentação, predecessor de compostos químicos, lubrificantes, resinas, além das utilidades medicinais. O látex que essas

espécies produzem apresentam grandes concentrações de diterpenos de caráter complexo, estes apresentam atividades biológicas diversas como citotóxica, anti-inflamatória, analgésica, antiespasmódica, antitumoral, etc. Outras substâncias bem características desta família são os esteróides, lectinas, as hemaglutininas e compostos cianogênicos (FELIU, 2011).

A família Euphorbiaceae tem um amplo espectro na sua utilização na medicina alternativa, bem como o gênero que também está compreendido nesta família, *Cnidoscolus*, gênero este que é bastante citado em estudos etnofarmacológicos.

#### 2.14 O Gênero *Cnidoscolus* sp

Este gênero proposto por Pohl (MELO; SALES, 2008), apresenta uma distribuição por todo o território brasileiro no Norte (Pará, Tocantins), Nordeste (Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Bahia, Alagoas, Sergipe), Centro-Oeste (Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul), Sudeste (Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Rio de Janeiro) e no Sul (Paraná) **Figura 12** (CORDEIRO; SECCO, 2012).



**Figura 12.** Distribuição geográfica do gênero *Cnidoscolus* sp no Brasil. Áreas coloridas nas cinco regiões (Norte, Nordeste, Centro- Oeste, Sudeste e Sul) do Brasil demonstram a presença do gênero.

**Fonte:** CORDEIRO; SECCO, 2012. *Cnidoscolus* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/index?mode=dp&tid=17491>.

*Cnidoscolus*, do grego: knide = urtiga, skolos = ponta, são popularmente conhecidos como “urtiga” seus representantes são encontrados principalmente na América tropical, e praticamente predominantes no México e no Nordeste Brasileiro. Para este gênero são relatados cerca de 50 a 75 espécies. Uma das características peculiares deste gênero é a presença de tricomas urticantes, os quais provocam irritações severas (PEIXOTO SOBRINHO et al., 2012a).

A maioria dos *Cnidoscolus sp* apresentam-se como arbustos, mas algumas espécies podem chegar a atingir estatura de árvores, seus caules geralmente são consistentes e úmidos com capacidade de armazenar grande volume de água (MAHR, 2009). Características propostas por McVaugh, Miller; Webste, Punt, Nowicke, Webster; Rupert, entre tantos outros, distinguem este gênero de outros como a *Jatropha*, o qual por muitos anos foram bastante confundidos (MELO; SALES, 2008).

Assim, *Cnidoscolus sp* exibe em sua anatomia, um único involúcro floral, glândulas peciulares e seus estiletes são multífidos e filiformes. Também acrescentaram informações sobre as características morfológicas do pólen, que em *Cnidoscolus* eles são porados, com três núcleos. Sobre o pecíolo, possuem sete feixes vasculares livres. Seus laticíferos são articulados (MELO; SALAS, 2008).

Estudos sobre o perfil fitoquímico, a partir de extratos metanólicos, deste gênero revelaram a presença de cumarinas, flavonóides, taninos, fenóis e terpenóides como metabólitos secundários (PEIXOTO SOBRINHO et al., 2012 b). Várias são as doenças em que os *Cnidoscolus* são indicados através dos conhecimentos populares, essas indicações incluem atividades anti-inflamatória (ALBUQUERQUE, 2006), antitumoral, para tratamento do sistema genito-urinário, como anti-séptico e no tratamento de infecções renais, lesões dermatológicas e oftálmicas, contusões, fraturas, ferimentos, verrugas, disenteria, hemorragia, apendicite, reumatismo (PEIXOTO SOBRINHO et al., 2012a; ALMEIDA et al., 2005) e contra micoses (ALBUQUERQUE et al., 2007). Além da empregabilidade que o gênero apresenta na medicina caseira, este ainda pode ser utilizado como forrageiras, oleífera, laticífero e ornamental (MELO; SALES, 2008).

No estado de Pernambuco o gênero é representado por oito espécies, segundo Melo e Sales (2008), *C. bahianus* (Ule) Pax & K. Hoffm., *C. leofgrenii* (Pax & K. Hoffm.) Pax & K. Hoffm., *C. obtusifolius* Pohl, *C. oligandrus* (Müll. Arg.) Pax, *C. quercifolius* Pohl, *C. urens* (L.) Arthur, *C. urnigerus* (Pax) Pax e *C. vitifolius* (Mill.) Pohl. *C. urens* ocorre praticamente em todos os biomas, *C. leofgrenii* pode ser encontrado na Zona da Mata e Caatinga, *C. quercifolius*, *C. obtusifolius*, *C. vitifolius*, *C. bahianus* e *C. urnigerus*, com resistro na

Caatinga e *C. oligandrus* presente somente na Zona da Mata (MELO; SALES, 2008). No entanto, Peixoto Sobrinho et al. (2011), traz a informação que na Caatinga, o gênero é representado por quatro espécies que se destacam por apresentar uma imensurável diversificação quanto a sua utilização, entre elas, *C. infestus* Pax & K. Hoffm., *C. pubescens* Pohl, *C. quercifolius* Pohl e *C. urens* (L.) Arthur.

Apresentando utilização na medicina popular, de uso comum no Nordeste e em outras regiões do mundo e sempre citada em levantamentos etnobotânicos, a espécie *C. urens* se destaca dentro do gênero.

### 2.15 Espécie *Cnidoscolus urens* (L.) Arthur

Largamente distribuída em todo território brasileiro, chamada popularmente por cansanção, arrediabo, cansanção de leite, pinha queimadeira, urtiga de mamão, urtiga cansanção ou simplesmente urtiga, o *Cnidoscolus urens* é uma planta invasora (SÁTIRO; ROQUE, 2008).

Esta espécie pode variar de subarbustos a arbustos, medindo entre 0,5- 2,5 m de altura (SÁTIRO; ROQUE, 2008). É uma espécie nativa do Brasil e apresenta distribuição geográfica nas regiões do Nordeste (Piauí, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Bahia, Ceará, Alagoas, Sergipe), Centro-Oeste (Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal), Sudeste (Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Rio de Janeiro) e Sul (Paraná) (**Figura13**) (CORDEIRO; SECCO, 2012).

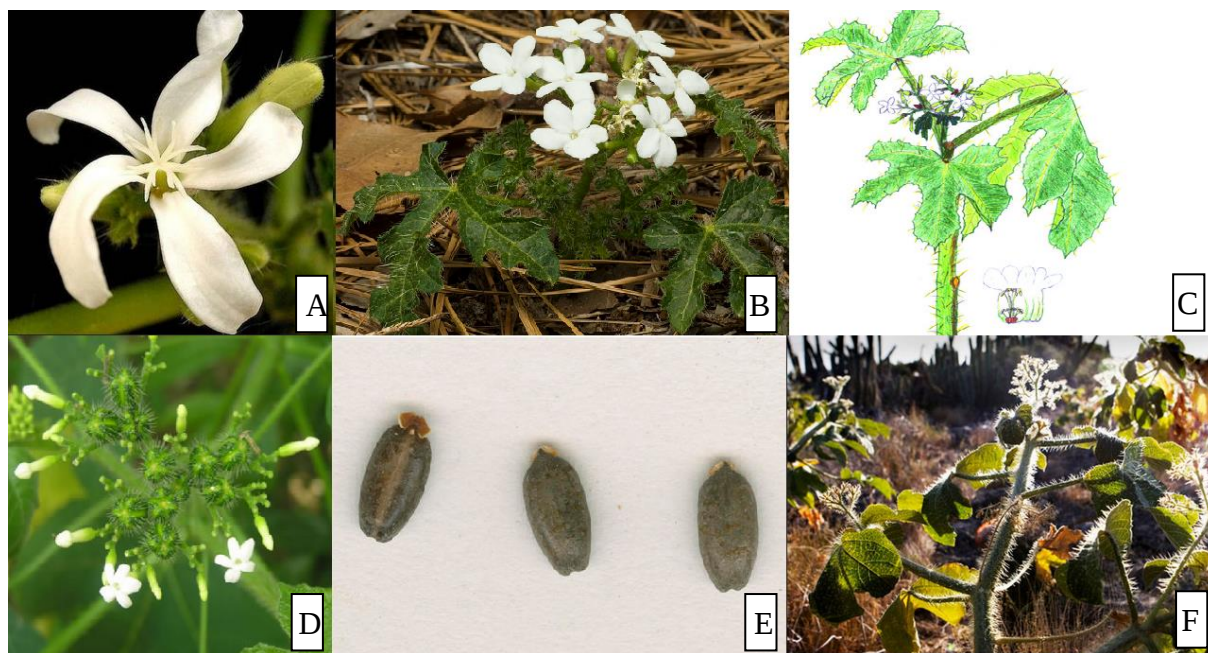


**Figura 13:** Distribuição geográfica da espécie de *C. urens* no Brasil. Áreas coloridas nas quatro regiões (Nordeste, Centro- Oeste, Sudeste e Sul) do Brasil demonstram a presença da espécie.

**Fonte:** Cordeiro; Secco, 2012. *Cnidoscolus* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/index?mode=dp&tid=17495>.

A espécie é bastante conhecida pela presença de pêlos urticantes chamados de tricomas urticantes, que são quebradiços e quando o tricoma é quebrado ocorre uma liberação instantânea de cristais de oxalato de cálcio os quais provocam irritações quando em contato com a pele (MALHEIROS, 2012).

O *Cnidoscolus urens* tem como característica que auxiliam no seu reconhecimento, numerosas glândulas papiliformes na junção do pecíolo com a lâmina, perianto das flores pistiladas com segmentos livres ou raramente unidos (MELO; SALES, 2008). As folhas da espécie são membranáceas, lâmina foliar lobada, ovada, com lobos centrais e laterais, da ápice agudo e margens serradas, estípulas triangulares. A inflorescência com 16 dicásios, brácteas, ápice agudo e bubescente. Suas flores estaminadas e pistiladas, sésseis, cálice tubular-hipocrateriforme, lobos elípticos a oblongos, glabros, não urticantes, com disco nectarífero proeminente, estames em 10 e desprovidas de odor (ARAÚJO; LEAL; QUIRINO, 2012; SÁTIRO; ROQUE, 2008). Quanto às sementes, são ditas oblongas, do tipo cápsula que se abrem para dispersão das sementes odor (ARAÚJO; LEAL; QUIRINO, 2012) (**Figura 14**).



**Figura 14:** Imagens de *C. urens*. (A) Flor de *C. urens*, (B) Planta inteira de *C. urens*, (C) Desenho do caule, folha, flor e fruto de *C. urens*, (D) Fruto de *C. urens*, (E) Sementes de *C. urens*, (F) Galhos de *C. urens*.

**Fonte:** SOUZA, P.G.V.D., 2013.

A ocorrência de *C. urens* se dá durante todo o ano e as maiores florações juntamente com a frutificação ocorrem durante os meses de abril e julho, mas durante os outros meses podem-se encontrar arbustos floridos, essa constante floração atribui a espécie importantes recursos alimentares. Assim sendo, espécies com períodos prolongados de floração e

frutificação atribuem importantes fontes alimentares, já que ofertam estes recursos durante todo o ano (ARAÚJO; LEAL; QUIRINO, 2012).

Estudos prévios de Peixoto Sobrinho et al. (2012a) identificaram a presença de antocianinas, derivados de antraquinonas, antraquinonas, cumarinas, flavonóides, taninos, triterpenos, esteróides, mono e diterpenos, xantinas pela extração com metanol de partes aéreas de *C. urens* e na extração da raiz, pelo mesmo processo foram identificados derivados de antraquinonas, cumarinas, lignanas, mono e diterpenos, saponinas, triterpenos e esteróides.

Esta espécie nativa revela-se de grande acuidade, sendo a mais relatada em estudos etnofarmacológicos, onde populares utilizam suas raízes e cascas do caule para tratamento das mais diversas doenças, pois acreditam que esta espécie tem um potencial terapêutico contra cânceres, processos inflamatórios variados, dores generalizadas, problemas renais, disenteria, hemorragias, apendicite e reumatismo (AGRA et al., 2007b; ALBUQUERQUE, 2006; ALBUQUERQUE et al., 2007).

Os conhecimentos populares são estímulos que incentivam a ampliação dos conhecimentos sobre as ações biológicas e mecanismos, apontando o potencial terapêutico que *C. urens* desempenha. Assim faz-se importante à realização de novos estudos não só sobre a espécie, mas também sobre a família, pois sua presença é notada em estudos etnobotânicos realizado por todo o Nordeste.

## 2.16 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, E. L., ANGEL, J. M., KIGUCHI, K. & DIGIOVANNI, J. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: Fundamentals and applications. *Nature Protocols*, v. 4, p. 1350 – 1362, 2009.

AGRA, M. F., FREITAS, P. F., BARBOSA-FILHO, J.M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. v. 17, n. 1, p. 114- 140, 2007.

AGRA, M. F.; BARACHO, G. S.; NURIT, K.; BASÍLIO, I. J. L. D.; COELHO, V. P. M. Medical and Poisonous Diversity of the Flora “Cariri Paraibano”, Brasil. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 111, p. 383- 395, 2007b.

ALBUQUERQUE, U. P. Re-examining hypotheses concerning the use and knowledge of medicinal plants: a study in the Caatinga vegetation of NE Brazil. *Journal Ethnobiology and Ethnomedicine*, v. 2, n. 3, p. 1- 10, 2006.

ALBUQUERQUE, U. P., MEDEIROS, P. M., ALMEIDA, A. L. S., MONTEIRO, J. M., LINS NETO, E. M. F., MELO, J. G., SANTOS, J. P. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. *Journal of Ethnopharmacology*. v.114. p.325–354, 2007.

ALLAN, J. M. The Molecular Mechanisms of Alkylating Agent-related Acute Myeloid Leukaemia. *Haematologica Reports*. v. 2, n. 15. p.28-29, 2006.

ALMEIDA, C. F. C. B. R., LIMA E SILVA, T. C., AMORIM, E. L. C., MAIA, M. B. S., ALBUQUERQUE, U. P. Life strategy and chemical composition as predictors of the selection of medicinal plants from the Caatinga (Northeast Brazil). *Journal of Arid Environments*. v.62, p. 127–142, 2005.

ALMEIDA, C. F. C. B. R., RAMOS, M. A., AMORIM, E. L. C., ALBUQUERQUE, U. P. Comparison of knowledge about medicinal plants for three rural communities in the semi-arid region of northeast of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 127, p. 674–684, 2010.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010. Fluorouracil (5-FU). Disponível em: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/fluorouracil>. Acessado em: 28 de janeiro de 2013.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012c. Economic Impact of Cancer. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/economic-impact-of-cancer>. Acessado em: 12 de novembro de 2012.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012d. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012b. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2011.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012a. Signs and Symptoms of Cancer. What are signs and symptoms? Disponível em: <http://www.cancer.org/-cancer/cancerbasics/signs-and-symptoms-of-cancer>. Acessado em 12 de novembro de 2012.

ANDRADE, M.; SILVA, S.R. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. Revista Brasileira de Enfermagem. v. 60, n. 3, p. 331-335, 2007.

ARAÚJO, L. D. A., LEAL, A. S., QUIRINO, Z. G. M. Fenologia e biologia floral da urtiga cansaço (*Cnidoscolus urens* L., Euphorbiaceae). Revista Brasileira de Biociências. v. 10, n. 2, p. 140-146, 2012.

BARBOSA, C. V. Avaliação do Potencial Antineoplásico de Plantas Medicinais Utilizadas como Coadjuvantes no Tratamento do Câncer pelos Pacientes do CACON/ UFAL. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós- Graduação em Ciência da Saúde. Universidade Federal de Alagoas, 2009.

BARROS, J. A.; VALLADARES, G.; FARIA, A. R.; FUGITA, E. M.; RUIZ, A. P.; DAHER VIANNA, A. G. D.; TREVISAN, G. L.; OLIVEIRA, F. A. M. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. Jornal Brasileiro de Pneumologia. v. 32. p. 221- 7. 2006.

BASSI, L., PALITTI, F. Anti-topoisomerase drugs as potent inducers of chromosomal aberrations. Genetics and Molecular Biology. v. 23,n. 4, p. 1065-1069, 2000.

BIESKI, I. G. C. Plantas Medicinais e Aromáticas no Sistema Único de Saúde da Região Sul de Cuiabá- MT. Secretaria Municipal de saúde de Cuiabá-MT. Universidade federal de lavras- minas gerais – Brasil. p. 13-18, 2005.

BINASCHI, M., ZUNINO, F., CAPRANICO, G. Mechanism of action of DNA topoisomerase inhibitors. Stem Cells. v. 13, n. 4, p. 369-379, 1995.

BIOCANCER RESEARCH JOURNAL. Ciclo Celular e Câncer. Disponível em: <http://www.biocancer.com/journal/1095/2-ciclo-celular-y-cancer>. Acessado em: 14 de Janeiro, 2013.

BOGLIOLO, G. B. F. Patologia geral. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 646-647, 1998.

BRANDÃO, H. N., DAVID, J. P., COUTO, R. D., NASCIMENTO, J.A.P.N., DAVID, J.M. Química e Farmacologia de Quimioterápicos Antineoplásicos Derivados de Plantas. Química Nova. v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Ministério da Saúde (MS) (2009) Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=-conteudo\\_view.asp&ID=1](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=-conteudo_view.asp&ID=1). Acessado em 15 de janeiro de 2013.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva / Ministério da Saúde. Diretrizes para a Vigilância do Câncer Relacionado ao Trabalho. Rio de Janeiro- RJ, 2012. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/controle\\_cancer](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer). Acessado em 30 de agosto de 2012.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. Estimativa 2012. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro- RJ, 2011. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/controle\\_cancer](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer). Acessado em: 02 de Setembro de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. A situação do câncer no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional do Câncer (INCA). A estimativa de novos casos para o ano de 2008 no estado de Alagoas- Brasil, Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo-\\_view.asp?id=101](http://www.inca.gov.br/conteudo-_view.asp?id=101). Acessado em: 12 de junho de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Mensagem aos médicos. Câncer Fundamentos,Secretária de Assistência Médica-Divisão Nacional de câncer; Brasília,1971, p. 7-47.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília- DF. Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica. Acesso aos Medicamentos, Compras Governamentais e Inclusão Social. Brasília- DF. Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo- CONTAPP. Falando sobre Câncer e seus Fatores de Risco. Rio de

Janeiro, 1996. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=319](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319). Acessado em 22 de janeiro de 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília- DF. Ministério da Saúde, 2006b. p.10.

BRASIL. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento- PNUD. Hauff, S.N. Representatividade do Sistema Nacional de Unidades de Conservação na Caatinga. Brasília, 2010.

BRAZ, M. M. Aprendendo com o câncer de mama: emoções e percepções de pacientes e profissionais de fisioterapia. [dissertação]. Universidade Federal de Santa Catarina: Florianópolis. p. 110. 2001.

BROWN, J. K., BYERS, T., DOYLE, C., COURNEYA, K. S., DEMARK-WAHNEFRIED, W., KUSHI, L. H., MCTIERNAN, A., ROCK, C. L., AZIZ, N., BLOCH, A. S., ELDRIDGE, B., HAMILTON, K., KATZIN, C., KOONCE, A., MAIN, J., MOBLEY, C., MORRA, M. E., PIERCE, M. S., SAWYER, K. A. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: An American Cancer Society Guide for Informed Choices. *Cancer Journal for Clinicians*. v. 53, p. 268- 291, 2003.

CALIXTO, J. B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. *Ciência e Cultura*, v.55, n. 3, p. 37- 39, 2003.

CAMPBELL, P. J., STEPHENS, P. J., PLEASANCE, E. D., O'MEARA, S., LI, H., SANTARIUS, T., STEBBINGS, L. A., LEROY, C., EDKINS, S., HARDY, C., TEAGUE, J. W., MENZIES, A., GOODHEAD, I., TURNER, D. J., CLEE, C. M., QUAIL, M. A., COX, A., BROWN, C., DURBIN, R., HURLES, E., EDWARDS, P. A. W., BIGNELL, G. R., STRATTON, M. R., FUTREAL, P. A. Identification of somatically acquired rearrangements in cancer using genome-wide massively parallel paired-end sequencing. *Nature Genetics*. v. 40, p. 722 – 729, 2008.

CARTAXO, S. L., SOUZA, M. M. A., ALBUQUERQUE, U. P. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 131, p. 326–342, 2010.

CARVALHO, A. O. R. O Instituto Nacional de Câncer e sua Memória: Uma Contribuição ao Estudo da Invenção da Cancerologia no Brasil. Dissertação (Mestrado).

Programa de Pós-Graduação em História Política e Bens Culturais – PPHPBC. Fundação Getúlio Vargas. Rio de Janeiro- RJ, 2006.

CERDEIRA FILHO. F. Prevalência de lesões Bucais em pacientes submetidos à radioterapia associada ou não a quimioterapia para o tratamento do câncer localizado na região de cabeça e pescoço. Dissertação (mestrado em Periodontia) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Odontologia, 2008.

CORDEIRO, I., SECCO, R. 2012. *Cnidoscopus* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/FB017491>. Acessado em: 22 de janeiro de 2012.

CUNHA, K. S.; LEHMANN, M. Drogas Anticancer e seus Efeitos genotóxicos. *Genética Toxicológica*. p. 424, 2003.

DUARTE, M. C. T., FIGUEIRA, G. M., PEREIRA, B., MAGALHÃES, P. M., DELARMELINA, C. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcolicos de espécies da coleção de plantas medicinais CPQBA/UNICAMP. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v. 14, p. 06- 08, 2004.

DUARTE, R. L. M., PASCHOAL, M. E. M. Marcadores moleculares no câncer de pulmão: papel prognóstico e sua relação com o tabagismo. *Jornal brasileiro de Pneumologia*. v.32, p. 56- 65, 2005.

DUARTE, N., LAGE, H., FERREIRA, M.J.U. Three new jatrophone polyesters and anti proliferative constituents from *Euphorbia tuckeyana*. *Planta Medica*, v. 74, p. 61-68, 2008.

FELIU, D. A. Análise de Terpenóides de Espécies de *Croton* sect. *Lamprocroton* (Mull. Arg.) Pax (*Euphorbiaceae*). Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências das Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.

FERLAY, J., SHIN, H. R., BRAY, F., FORMAN, D., MATHERS, C., PARKIN, D.M. GLOBOCAN 2008 v1.2, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acessado em: 22 de setembro de 2012.

FISICANET, 2013. Biologia- Ciclo Celular. Disponível em: [http://www.fisicanet.com.ar/biologia/informacion\\_genetica/ap02\\_ciclo\\_celular.php#.UPhGNx2AA4O](http://www.fisicanet.com.ar/biologia/informacion_genetica/ap02_ciclo_celular.php#.UPhGNx2AA4O). Acessado em 17 de janeiro de 2013.

FUTURO, D. O., FIORINI, F. S., CASTILHO, S. R. Interações entre Plantas e Medicamentos. Informativo do Centro de Apoio à Terapia Racional pela Informação sobre Medicamentos. Niterói- RJ, 2004.

GARG, P., KHATRI, P., GANDHI, D. Plant Tissue Culture of *Jatropha curcas* L.: A REVIEW. Imperial Journal of Pharmacognosy & Natural Products. v. 1, n. 1, 2011.

GARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. Revista de Nutrição. Campinas. v.17, p. 491-505, 2004.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. Revista de Nutrição. Campinas. v. 19, p. 611-621, 2006.

GASIÓN, J. P. B.; MORENO, J. L. P.; DONOSO, C. D. V.; CRUZ, J. F. J.; MORAGUES, M. O. Mecanismos del ciclo celular y la apoptosis implicados en las resistencias a los fármacos de uso intravesical en el câncer superficial de vejiga. Actas Urológicas Españolas. v. 29, n. 9, p. 846-859, 2005.

GLOBOCAN- International Agency for Research on Cancer . American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society, 2011

GLOBOCAN- International Agency for Research on Cancer. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012a.

GOEL, G., MAKKAR, H.P.S., FRANCIS, G., BECKER, K. Phorbol esters: Structure, biological activity, and toxicity in animals. International Journal of Toxicology, v. 26, p. 279-288, 2007.

GOTTLIEB, O. G., BORIN, M. R. M. B. Químico-Biologia Quantitativa: Um Novo Paradigma? Química. Nova, v. 35, N. 11, p. 2105-2114, 2012.

GRADISHAR, W. J. & VOKES, E. E. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: A critical review. Annals of Oncology, v.1, p. 409-414, 1990.

GREM, J.L. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. Investigational New Drugs, v. 18, p. 299–313, 2000.

GRESSLER, V., STUKER, C.Z., DIAS, G.D.C., DALCOL, I.I., BURROW, R.A., SCHMIDT, J., WESSJOHANN, L., MOREL, A.F. Quinolone alkaloids from *Waltheria douradinha*. Phytochemistry, v. 69, p. 994-999, 2008.

GUPTA, Y. P., GRABOCKA, E., BAR-SAG, D. Oncogenes RAS: tecendo uma teia tumorigénica. Nature Reviews Cancer, v. 11, p. 761- 774, 2011.

HALBERSTEIN, R. A. Medicinal Plants: Historical and Cross-Cultural Usage Patterns. Ann Epidemiol, v. 15, p. 686–699, 2005.

HOFLAND, O., PETERSEN, B.O., FALCK, J., HELIN, K., JENSEN, P.B. AND SEHESTED, M. Differential Cytotoxic Pathways of Topoisomerase I and II Anticancer

Agents after Overexpression of the E2F-1/DP-1 Transcription Factor Complex. *Clinical Cancer Research*, v. 6, p. 1488–1497, 2000.

INSTITUTO GEOGRÁFICO E HISTÓRICO DO AMAZONAS, 2004. Meio Ambiente- Caatinga. Amazonas. Disponível em: [http://www.bv.am.gov.br/portal/conteudo/-meio\\_ambien-te/caatinga.php](http://www.bv.am.gov.br/portal/conteudo/-meio_ambien-te/caatinga.php). Acessado em 16 de janeiro de 2013.

KIEM, P.V., THUA, V.K., YEN, P.H., NHIEM, N.X., TUNG, N.H., CUONG, N.X., MINH, C.V., HUONG, H.T., HYUN, J.H., KANG, H.K., KIM, Y.H. New Triterpenoid Saponins from *Glochidion eriocarpum* and Their Cytotoxic Activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 57, p. 102-105, 2009.

KLAUNIG, J. E., KAMENDULIS, L. M. The Role of Oxidative Stress in Carcinogenesis. *Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 44. p. 239- 267, 2004.

KOWATA, C. H.; BENEDETTI, G. V.; TRAVAGLIA, T.; ARAÚJO, E. J. A. Fisiopatologia da caquexia no câncer: uma revisão. *Revista Arquivos de Ciências da Saúde UNIPAR, Umuarama*, v. 13, p. 267-272, 2009.

KROEFF, M, Resenha da Luta contra o câncer no Brasil, Documentário do Serviço Nacional de Câncer, Rio de Janeiro- RJ, 1946.

LEAL, J. H. S.; CUBERO, D. I. G.; GIGLIO, A. Hormonioterapia adjuvante em câncer de mama: aspectos práticos e revisão de literatura. *Especial Oncologia*, v. 67, 2010.

LEVI, F., LUCCHINI, F., GONZALEZ, J. R., FERNANDEZ, E., NEGRI, E., LA VECCHIA, C. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. *Ann Oncol*, v. 15, p. 338- 45, 2004.

LEVINE, A. J., PUZIO-KUTER, A. M. The Control of the Metabolic Switch in Cancers by Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *American Association for the Advancement of Science*, p. 1340- 1344, 2010.

LIU, Y., MURAKAMI, N., JI, H., ABREU, P., ZHANG, S. Antimalarial flavonol glycosides from *Euphorbia hirta*. *Pharmaceutical Biology*, v. 45, p. 278-281, 2007.

LONGLEY, D.B., HARKIN, D.P. AND JOHNSTON, P.G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nature Reviews Cancer*, v. 3, p. 330-33, 2003.

LUCENA, M. F. A., ALVES, M. Notas taxonômicas para Euphorbiaceae s.l. do Nordeste do Brasil. *Hoehnea*, v. 71, n. 1, p. 71-85, 2010.

MAHR, D. L. Some Succulent Trees of Bahía and Minas Gerais, Brazil. *Cactos e succulentas Jornal*, v.81, n. 3, p.138-146, 2009.

MALHEIROS, S. G. M. Estudo Farmacobotânico de Seis Espécies de Uso Medicinal no Nordeste Brasileiro. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB, 2012.

MALUMBRES, M., BARBACID, M. To cycle or not cycle: a critical decision in cancer. *Nature reviews cancer*, v.1. p. 222-231, 2001.

MARK S. BERGER, M. S., LOCHER, G. W. , SAURER, S. , GULLICK, W. J., WATERFIELD, M. D., GRONER, B., HYNES, N. E. Correlation of c-erbB-2 Gene Amplification and Protein Expression in Human Breast Carcinoma with Nodal Status and Nuclear Grading. *Cancer Research*, v. 48, p.1238-1243, 1988.

MARTINO, M.M. AND MARTINO, R. Clinical Studies of Three Oral Prodrugs of 5-Fluorouracil (Capecitabine, UFT, S-1): A Review. *The Oncologist*, v. 7, p. 288- 323, 2002.

MELO, A. L.; SALES, M. F. O gênero *Cnidoscopus* Pohl (Crotonoideae-Euphorbiaceae) no Estado de Pernambuco, Brasil. *Acta bot. Bras*, v. 22,n. 3, p. 806-827,. 2008.

MOURA, M. D., TORRES, A. R., OLIVEIRA, R. A. V., DINIZ, M. F. F. M., Barbosa- Filho, J.M. Natural Products Inhibitors of Models of mammary. Neoplasia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 5, p.124- 145, 2001.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2007. Risk Factors. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/cancer/page3>. Acessado em: 25 de Janeiro de 2013.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2011a. Cab/ncer costs projected to reach at least \$158 billion in 2020. Disponível em: <http://www.cancer.gov/newscenter/news-fromnci/2011/CostCancer2020>. Acessado em: 21 de dezembro de 2012.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2011b. Cancer Prevalence and Cost of Care Projections, 2011b Disponível em: <http://costprojections.cancer.gov/expenditures.html>. Acessado em: 14 de setembro de 2012.

NEWTON, C. R., GRAHAM, A., HEPTINSTALL, L. E., POWELL, S. J., SUMMERS, C., KALSHEKER, N., SMITH, J. C., MARKHAM , A. F. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Research*, v. 17, p. 2503- 2516, 1989.

OLIVEIRA, S. G. D., MOURA, F. R. R., DEMARCO, F. F., NASCENTE, P. S., PINO, F. A. B. D., LUND, R. G. An ethnomedicinal survey on phytotherapy with professionals and patients from Basic Care Units in the Brazilian Unified Health System. *Journal of Ethnopharmacology*, v.140, p. 428– 437, 2012.

ORITA, M., SUZUKI, Y., SEKIYA, T., HAYASHI, K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics*, v. 5, p.874- 879, 1989.

PARKER, J.B AND STIVERS, J.T. Dinâmica de Uracila e 5-fluorouracil no DNA. *Biochemistry*,. v. 50, n. 5, p. 612–617, 2011.

PARKIN, D. M., BRAY, F., FERLAY, J., PISANI, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Journal Clinicians*, v. 55, p. 74- 108, 2005.

PASCOAL, C. K. P.; BERGMANN, A.; RIBEIRO, M. J. P.; VIEIRA, R. J. S.; FONTOURAS, H. A. Relatos de Mulheres Submetidas à Biópsia do Linfonodo Sentinela quanto às Orientações Recebidas para Prevenção de Linfedema: Um Estudo Qualitativo. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 56, p. 219-226, 2010.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S., CASTRO, V. T. N. A., SARAIVA, A. M., ALMEIDA, D. M., TAVARES, E. A., PISCIOTTANO, M. N. C. AND AMORIM, E. L. C. Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of four *Cnidoscolus* Species (Euphorbiaceae) Against Standard Strains and Clinical Isolates. *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 6, n. 21, p. 3742-3748, 2012a.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S., CASTRO, V. T. N. A., SARAIVA, A. M., ALMEIDA, D. M., TAVARES, E. A., PISCIOTTANO, M. N. C. AND AMORIM, E. L. C. Phenolic content and antioxidant capacity of four *Cnidoscolus* species (Euphorbiaceae) used as ethnopharmacologicals in Caatinga, Brazil. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 5, n. 20, p. 2310-2316, 2011.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S., TAVARES, E. T., CASTRO, V. T. N. A., VERAS FILHO, J., MILITÃO, G. C. G., SILVA, T. G., AMORIM, E. L. C. Antiproliferative activity of species of the genus *Cnidoscolus* against HT-29, Hep-2 and NCI-H292 cells. *Molecular & Clinical Pharmacology*, v. 3, n. 2, p. 55-61, 2012b.

PERALTA-ZARAGOZA, O., BAHENA-ROMÁN, M., DÍAZ-BENÍTEZ, C. E., MADRID-MARINA, V. Regulación del Ciclo Celular y Desarrollo de Cáncer: Perspectivas Terapéuticas. *Salude Pública México*, v.39, 1997.

PINHEIRO, E. A. R., COSTA, C. A. G., ARAÚJO, J. C. Effective root depth of the Caatinga biome. *Journal of Arid Environments*, v.89, p. 1- 4, 2013.

PINHO, A., PICHONELLI, M. Governo lista plantas que poderão virar fitoterápicos. São 71 espécies, que servirão de base para o desenvolvimento de remédios. *Folha de São Paulo*, 2009.

RABENHORST, S. H.; BURINI, R. C.; SCHMITT, F. C. L. Cell cycle: Regulatory Mechanisms and Biochemical Marker. *Revista Brasileira de Cancerologia*. v. 40, n. 3, p. 141-147, 1994.

RADCLIFFE- SMITH, A. *Genera Euphorbiacearum*. Royal Botanic Gardens, Kiew, p.464, 2001.

REZENDE H. A., COCCO M. I. M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. *Revista Esc Enferm.USP*, v. 36, p. 282-288, 2002.

RIBEIRO, A. Q., LEITE, J. P. V., DANTAS-BARROS, A. M. Profile of the utilization of phytotherapie medicines in communitary pharmacies of Belo Horizonte, under the influence of the national legislation. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 15, p. 65–70, 2005.

RIVOIRE, W. A., CAPP, E., CORLETA, H. V. E., SILVA, I. S. B. Bases Biomoleculares da Oncogênese Cervical. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 47, p.179-184, 2001.

ROCHA, V. Do caranguejo vermelho ao Cristo cor-de-rosa: as campanhas educativas para a prevenção do câncer no Brasil. *História, Ciência e Saúde*, v. 17, p. 253- 263, 2010.

ROSSI, D., BRUNI, R., BIANCHI, N., CHIARABELLI, C., GAMBARI, R., MEDICI, A., LISTA, A., PAGANETTO, G. Evaluation of the mutagenic, antimutagenic and antiproliferative potential of *Croton lechleri* (Muell. Arg.) latex. *Phytomedcentral*, v. 10, p. 139-144, 2003.

SANTOS, F. J. B., MOURA, D. J., PÉRES, V. F., SPEROTTO, A. R. M., CARAMÃO, E. B., CAVALCANTE, A. A. C. M., SAFfi, J. Genotoxic and mutagenic properties of *Bauhinia platypetala* extract, a traditional Brazilian medicinal plant. v. 144, p. 474- 482, 2012.

SÁTIRO, L. N., ROQUE, N. A Família Euphorbiaceae nas Caatingas Arenosas do Médio rio São Francisco, BA, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, v. 22, n. 1, p. 99-118, 2008.

SECCO, R. S., CORDEIROS, I., SENNA-VALE, L., SALES, M. F., LIMA, L. R., MEDEIROS, D., HAIAD, B. S., OLIVEIRA, A. S., CARUZO, M. B. R., CARNEIRO-TORRES, D., BIGIO, N. C. An Overview of Recent Taxonomic Studies on Euphorbiaceae s. I. in Brazil. *Rodriguésia*. v. 63, n. 1, p. 227- 242, 2012.

SEVERIANO, M. V. N., Dantas, I. C., Silva, J. C., Felismino, D. C. Levantamento das Plantas Medicinais Cultivadas no Centro de Estudo e Pesquisa Malaquias da Silva Amorim. *Revista de Biologia e Farmácia*. v. 4, n. 1, p. 93- 101, 2010.

SHAULIAN, E. AP-1 — The Jun proteins: Oncogenes or tumor suppressors in disguise? *Cellular Signalling*. v. 22. p. 894- 899, 2010.

SILVA, T. C. Efeito Anti- neoplásico da raiz de *Pfaffia paniculata* (Ginseng brasileiro) no modelo de Hepatocarcinogênese murina e em cultura de Células de Hepatocarcinoma Humano. Tese (Doutorado)- Universidade de São Paulo, 2008.

SOUSA, M. J. M., MORAL, F. F., NASCIMENTO, G. N. L., SOARES, N. P., AVERSI-FERREIRA, T. A. Medicinal plants used by Itamaraty community nearby Anápolis, Goiás State, Brazil. *Acta Scientiarum. Health Sciences*. v.32, p. 177–184, 2010.

SOUZA, M. V. N. Novos Produtos Naturais Capazes de Atuar na Estabilização de Microtúbulos, um Importante Alvo no Combate ao Câncer. *Química Nova*. v. 27, p. 308-312, 2004.

TAN, A.C., KONCZAK, I., SZE, D.M.-Y., RAMZAN, I. Towards the discovery of novel phytochemicals for disease prevention from native Australian plants: an ethnobotanical approach. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. v. 19, p. 330–334, 2010.

TANAKA, H., MATSUSHIMA, H., MIZUMOTO, N., TAKASHIMA, A. Classification of Chemotherapeutic Agents Based on Their Differential In vitro Effects on Dendritic Cells. *Cancer Research*. v. 69, n. 17. p. 6978- 6986, 2009.

TARTARI, R. F., BUSNELLO, M. F., NUNES, C. H. A. Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em Ambulatório Especializado em Quimioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 56, n. 1, p. 43- 50, 2010.

THUN, M. J., DELANCEY, J. O., CENTRO, M. M., JERMAL, A., WARD, E. M. The Global Burden of Cancer: Priorities for prevention. *Carcinogenesis*, v. 31, n. 1. p. 100-110, 2010.

TRENTIN, D. S., GIORDANI, R. B., ZIMMER, K. R., SILVA, A. G., SILVA, M. V., CORREIA, M. T. S., BAUMVOL, I. J. R., MACEDO, A. J. Potential of medicinal plants from the Brazilian semi-arid region (Caatinga) against *Staphylococcus epidermidis* planktonic and biofilm lifestyles. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 137, p. 327–335, 2011.

VOROBIOF, D. A., SITAS, F., VOROBIOF, G. Breast Cancer Incidence in South Africa. *Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 19, p. 125- 127, 2001.

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*, v. 46, p.351- 360, 2002.

WHOSIS- Statistical Information System. Cancer- World Health Organization, Regional Office for Europe, 2010. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/diseases-and-conditions/cancer>. Acessado em: 12 de dezembro de 2012.

WMINE, J. T., DAMME, P. V. Why do Euphorbiaceae tick as medicinal plants? A review of Euphorbiaceae family and its medicinal features. *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 5, n. 5, p. 652-662, 2011.

WOLIN, K.Y., CARSON, K., COLDITZ, G.A. Obesity and Cancer. *Journal of the Society for Translational Oncology*, v. 15 n, 6, p. 556- 565, 2010.

WORD HEALTH ORGANIZATION- WHO. Cancer Prevention, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/index.html>. Acessado em: 26 de janeiro de 2013.

YANG, X.W., WANG, J.S., MA, Y.L., XIAO, H.T., ZUO, Q., LIN, H., HE, H.P., LI, L., HAO, X.J. Bioactive Phenols from the leaves of *Baccaurea ramiflora*. *Planta Medica*, v. 73, p. 1415-1417, 2007.

ZANIRATO, S. H. O. Patrimônio Natural do Brasil. *Patrimônio e Cultura Material*, v. 40, p. 127- 145, 2010.

ZHANG, L., VOLINIA, S., BONOME, T., CALIN, G. A., GRESHOCK, J., YANG, N., LIU, C., GIANNAKAKIS, A., ALEXIOU, P., HASEGAWA, K., JOHNSTONE, C. N., MEGRAWK, M. S., ADAMS, S. LASSUS, H., HUANG, J., KAUR, S., LIANG, S., SETHUPATHY, P., LEMINEN, A., SIMOSSIS, V. A., SANDALTZOPOULOS, R., NAOMOTOM, Y., KATSAROS, D., GIMOTTY, P. A., DEMICHELE, A., HUANG, Q., BU'TZOWL, R., RUSTGI, A. K., WEBER, B. L., BIRRER, M. J., HATZIGEORGIOU, A. G., CROCE, C. M., COUKOS, G. Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian câncer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 105, p. 7004- 7009, 2008.

ZHAO, H., KALOTA, A., JIN, S., GEWIRTZ, A. M. The c-myb proto-oncogene and microRNA-15a comprise an active autoregulatory feedback loop in human hematopoietic cells. *BLOOD*, v. 113, p. 505- 516, 2009.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Geral

Determinar o perfil fitoquímico e avaliar a atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro* dos extratos aquoso e etanólico da planta *Cnidoscolus urens*.

#### 3.2 Específicos

Determinar o perfil fitoquímico das frações acetato de etila, N.- butanólica e aquosa de extratos de *C. urens*;

Averiguar a capacidade antioxidante dos extratos aquoso e etanólico de *C. urens*;

Avaliar o efeito de citotoxicidade *in vitro* dos extratos aquoso e etanólico de *C. urens* frente à linhagem celular HELA;

Averiguar a atividade inibitória dos extratos aquoso e etanólico de *C. urens* frente a tumor sólido decarcinoma de Ehrlich;

Verificar o perfil hematológico nos grupos experimentais com tumores sólidos induzidos e tratados com os extratos aquoso e etanólico de *C. urens*;

Analisar o perfil bioquímico nos grupos experimentais com tumores sólidos induzidos e tratados com os extratos aquoso e etanólico de *C. urens*.

#### 4. ARTIGO

**Artigo:** *In vitro* and *in vivo* antineoplastic activity of *Cnidoscolus urens* (L).  
Arthur extracts.



Artigo a ser submetido ao periódico *Journal of Ethnopharmacology* no formato *Original Research Article* (FI: 3.014; QUALIS CB II: B1).

***In vitro and in vivo antineoplastic activity of Cnidoscolus urens (L). Arthur extracts.***

P.G.V.D. Souza<sup>a</sup>; Araújo, T.F.S.<sup>b</sup>; Campos, J.K.L.<sup>b</sup>; Martins, M.C.B.<sup>a, e</sup>; Lima, V.L.M.<sup>b</sup>; Santos, N.P.S.<sup>c,d</sup>; N.H. Silva<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Produtos Naturais. Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

<sup>b</sup> Laboratório de Metabolismo de Lipídios e Lipoproteínas. Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

<sup>c</sup> Laboratório de Biotecnologia de Fármacos, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

<sup>d</sup> Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

<sup>e</sup> Departamento de Ciências Geográficas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

\*Corresponding author

Laboratório de Produtos Naturais, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco. Avenida Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, CEP 50670-420, Recife/ Pernambuco, Brasil. 55 81 21268541, 55 81 21268540 (219), e-mail: nicacio\_hsilva@hotmail.com

## ABSTRACT

**Ethnopharmacological relevance:** Brazil comprises 20% of biodiversity in the world and one the six major biomes, the Caatinga, is a highly threatened biome, covering an area of 60% in Northeast region, totally restricted this country. *Cnidoscolus urens* is a plant commonly known as “urtiga” by rural community of Northeast of Brazil.

**Materials and Methods:** Aqueous and ethanolic extracts were obtained from total parts of *C. urens*. Ehrlich carcinoma (EC) solid tumor were induced in mice and then treated with aqueous or ethanolic extracts at 200 mg / kg. Tumor weight, biochemical and hematological parameters of the animals were analyzed. Toxicity of the extracts was tested antineoplastic *in vitro* test HELA cells and antioxidant activity was accessed by 1,1- diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) method in different concentrations 50, 100, 200 e 500 µg/mL of extracts. Phytochemical screening of *C. urens* was realized by Thin Layer Chromatography (TLC).

**Results:** Flavonoids, terpenoids, coumarins and reducing sugars were found in aqueous, ethyl acetate and N-butanolic extracts the *C. urens*. Aqueous and ethanolic extracts at 200 mg / kg were effective in inhibiting the tumor growth 84.4% and 79.2%, respectively and no adverse side effects due to the treatment were observed in biochemical urea, creatinine, total cholesterol, HDL-cholesterol, glucose and triglycerides and hematological red and white blood cells and hemoglobin parameters. *C. urens* extracts did not show any *in vitro* toxicity effect against HELA, however showed great antioxidant potential > 50% at 50, 100, 200 and 500 µg/ mL.

**Conclusions:** Aqueous and ethanolic extracts of *C. urens* has an excellent antitumoral effect and could explain the basis for traditional use to treatment of cancer by rural community of Northeast of Brazil.

**Keywords:** *Cnidoscolus urens*, antitumoral activity, EC solid tumor, antioxidant, HELA cells, toxicity.

## 1. INTRODUCTION

Cancer is a particular group of diseases, characterized by uncontrolled cellular growth, tissue invasion and metastases (**Dashora et al., 2011**). This is one leading causes of death in world and accounted for 7.9 million deaths in 2007, with 38% in developed countries and 62% in developing countries. Projections to 2030 show that almost 21.4 million of new cancer cases and more 13.2 million deaths will occur worldwide (**GLOBOCAN, 2008**). In Brazil, a developing country, cancer is responsible for 172,044 deaths in 2010 (**INCA, 2010**).

Chemotherapy is an effective treatment against various types of cancer singly or in combination with surgery and radiotherapy. However, chemotherapeutic effects of most the drugs showed a limited efficacies due to the development of many side effects (**Asirvatham et al., 2012**). This have been stimulated to evaluate new products against cancer capable of to cause less serious side effects. The plant kingdom is a potential source of bioactive compounds with antitumor activities and traditionally various plants have been used in the treatment of cancer (**Aranjani et al., 2013; Noolu et al., 2013; Servin Wesley et al., 2013; Ramasamy et al., 2013; Arsivathan et al., 2012; Jeevananthan et al., 2011; Kundusen et al., 2011; Sreelatha; Padma; Umasankari, 2011**).

Brazil comprises 20% of biodiversity in the world and the six major biomes (Amazon, Atlantic Forest, Pantanal, Cerrado, Caatinga and Pampa) comprise the highest levels of diversity in the on world (**Pillati et al., 2011**). The Caatinga vegetation is a highly threatened biome, covering an area of 60% in Northeastern region of Brazil. This ecosystem is dominated by one of the few types of vegetation whose distribution is totally restricted to the country (**Silva et al., 2012**).

Euphorbiaceae is a family of plants which has high medicinal use, as well as the genus *Cnidoscopus*, popularly known as “urtiga” or “favela”, and highly cited due its properties.

This genus has 50 to 75 representatives, whose characteristic is the presence of stinging trichomes that when stimulated by contact with skin, can cause severe and localized pain (Sátiro and Roque, 2008; Melo and Sales, 2008). In the Caatinga biome the genus is represented by various species, among them *Cnidoscolus urens* (L). Arthur (Sobrinho et al., 2012). Popularly this species have been used orally for the treatment of hemorrhage, inflammation, antiseptic, for treat kidney infections and antitumoral in the Brazilian region Northeastern (Sobrinho et al., 2012; Albuquerque and Andrade, 2002; Sobrinho et al., 2011).

This study was carried out to evaluate the antitumoral activity of the ethanolic and aqueous extracts of total plant of *Cnidoscolus urens* against *in vivo* Ehrlich tumor solid model and *in vitro* toxicity of HELA cells and determine the antioxidant activity of these extracts.

## 2. MATHERIALS AND METHODS

### 2.1. Chemicals

1,1-diphenylpicrylhydrazyl (DPPH), Neutral Red, 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT), 5-Fluorouracil (5-FU) and standard for Thin layer chromatography (TLC) was purchased from Sigma-Aldrich Chemical Company, St. Louis, MO. Solvents for this work were purchased from Merck, Darmstadt, Germany. All the chemicals were of analytical grade.

## 2.2. Collect of Botanical Material

Plants of *C. urens* were collected in Caruaru, Pernambuco, Northeast of Brazil. A sample of collected material is archived as voucher specimen number 84.190, at the herbarium of *Instituto Agronômico de Pernambuco (IPA)*.

The total plant (root, stems, leaf, seeds and flowers) materials were dried at room temperature and utilized for preparations of extracts.

## 2.3. Preparation of Extracts

*Aqueous Extract:* Dried plant material 100g were homogenized for 1 hour in a mechanical stirrer with 200 mL of water, kept under refrigeration (4 – 10°C) during 24 hours and filtered with Whatman filter paper (No. 1). This process was repeated twice more. The extract was lyophilized (Liofilizador L101, LIOTOP<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil).

*Ethanolic Extract:* 100g of dried plant material were homogenized for 1 hour in a mechanical stirrer with 200 mL of absolut ethanol, kept under refrigeration (4 – 10°C) and filtered with Whatman filter paper (No. 1). The extract was concentrated to dryness, by rotary evaporator pressure Buchler Instruments, Fort Lee, NJ, USA.

*Screenig Extract:* 50g of dried plant material were homogenized for 20 minutes in a mechanical stirrer with 100 mL of methanol in ebullition and filtered with Whatman filter paper (No. 1). The extract was concentrated to dryness, by rotary evaporator pressure Buchler Instruments, Fort Lee, NJ, USA, and resuspended in water. The aqueous extracts (Aq) obtained was subjected to partition into separatory funnel with an equal volume of ethyl acetate (EA). Obtaining 2 phases, where the EA phase was separated. This process was

repeated twice in order to obtain 2 fractions: Aq and AE. The EA fraction was reserved and Aq was used to obtain N-butanolic fraction that was performed in the same manner fraction AE. At the end was obtained three fractions: Aq, EA and N-bu.

#### 2.4. Phytochemical Screening of *Cnidoscolus urens*

Thin layer chromatography (TLC) assays were performed for qualitative detection of the substances contained in *C. urens*. Samples of ethanolic and aqueous extracts were applied to specific Merck silica gel F<sub>254+366</sub> chromatoplates developed in ascending unidimensional, according **Wagner (1996)**. Spots were revealed by spraying and revealing specific followed by visualization under UV light of wavelength of shorter (256 nm) and long (366 nm). The results were compared to the standards specific for each metabolite analysis.

#### 2.5. Animals

The study was carried out with adult male albino Swiss mice (30 ± 5g), obtained from Biotherium of Laboratory of Immunopathology Keizo-Asami (LIKA), UFPE, Brazil. There were housed at a temperature of 22 ± 2°C with a schedule of 12 hours light and 12 hours dark cycle. Mice were allowed to feed on chow (Labina®, Purina, Brazil) and water *ad libitum*. All experiments reported herein are in accordance with the Animal Care and Use Committee at the Federal University of Pernambuco n° 23076.041082/2011-25 and Guidelines for Care and Use of Laboratory Animals.

## 2.6. Acute Toxicity in Mice

Acute Toxicity study performed as per Organisation for Economic Co- operation and Development (OECD Guidelines) (OECD, 2004). Swiss Albino mice of either sex were used. The animals were fasted for 4h, but allowed free access to tap water throughout. Dose maximum of the extracts of *Cnidoscolus urens* were from 2000 mg/kg through the intraperitoneal route of administration. The mice were observed continuously for behavioral changes for the first 4 h and then observed for mortality if any 24 h after the extract administration.

## 2.7. Antitumoral Activity of Extracts of *Cnidoscolus urens* in Mice

Ehrlich carcinoma (EC) solid tumor cells were supplied by the Department of Antibiotics, UFPE, Brazil. The cells were maintained *in vivo* in mice by intraperitoneal transplantation. EC cells aspirated from the peritoneal cavity of mice were washed with saline and injected subcutaneously to develop EC solid tumor. For the experimental tumor induction mice were injected with EC ( $5.0 \times 10^7$ ), subcutaneously in the left footpad to obtain the EC solid tumor (**Stock; Clack; Philip, 1955**).

The mice (n=36) were divided into 6 groups (n=6, for group) as follows:

- Group (I)** – Control mice without induction of tumor, receiving saline solution 0.9%, named normal control (NC);
- Group (II)** – Control mice with induction of tumor, treated with saline solution 0.9%, named saline treated (Saline);
- Group (III)** – Control mice with induction of tumor, treated with 5-FU (20mg/kg- according to the manufacturer), named 5- FU treated;

**Group (IV)** – Group of mice with induction of tumor, treated with aqueous extract 200mg/kg, named aqueous fresh treated (Aq200);

**Group (V)** – Group of mice with induction of tumor, treated with ethanolic extract 200mg/kg, named aqueous dried treated (EtOH200).

All the groups were treated for seven days, beginning after the tumor inoculation. On the 8<sup>th</sup> day, after fasting overnight, all mice were anaesthetized with urethane 1.25g/kg and blood samples were withdrawn by retro-orbital venipuncture technique. After, all mice were euthanized by cervical dislocation and the tumor, liver, kidney and spleen were collected and weighed.

The blood was stored in two separate tubes: (1) containing the anticoagulant ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) and other (2) without anticoagulant, called dry tube (VACUETTE<sup>TM</sup>, Greiner, Kremsmunster, Austria). The dry tube was immediately centrifuged 2500 rpm / 15 min to obtain serum. Serum was utilized for determination of levels of glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, total protein, albumin and globulin by chemical automatic analyzer (COBAS<sup>®</sup> 6000, Roche Diagnostics, England). The tube containing EDTA was used to determine the hemathological parameters: total white blood cell (WBC), red blood cell (RBD) and hemoglobin (Hb) were determined by standard method using haemocytometer (SYSMEX XT-4000i<sup>TM</sup>, Sysmex Corporation, Curitiba, Brazil).

## 2.8. Antiproliferative Activity of Extracts of *Cnidoscolus urens* in HELA Cells

Antiproliferative activity of extracts of *C. urens* were assessed by cell culture method used to HELA cancer cells line. The cells were obtained from the Cell Bank of the Rio de Janeiro, Brazil. The HELA cells were maintained in 90% Dulbeccos's Modified Eagle

(DMEM) supplemented with 2mM L-glutamine, peniciline 100 IU/mL, streptomycin 25mg/mL and 10% heat-inactivated fetal bovine serum.

The cell viability was assessed by Trypan Blue staining with assistance of an inverted microscope. The cell suspension 105 cells/mL was plated in 96-well flat bottom plates 220 µL/well. Cells were allowed to adhere to the wells overnight, and then the extracts of *C. urens* were added to triplicate wells 22µL/well. These plates were incubated at 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> for 72 hours, then assayed from growth inhibition using a colorimetric method of MTT, according to protocol of National Cancer Institute. The percentage of cell viability was calculated as  $(\text{ABS}_{\text{mean extract wells}} \times 100 / \text{ABS}_{\text{mean control well}})$ .

### 2.9. *In vitro* Antioxidant Activity of Extracts of *Cnidoscopus urens*

The method was carried out as described by **Brand- Williams, Cuvelier and Berset (1995)**. Various concentrations 50, 100, 200 and 500 µg/mL of the ethanolic or aqueous extracts fresh and dried of total plant of *C. urens* were used. The DPPH solution 150 µM was prepared with methanol solvent. The assay mixture had a total volume of 1 mL (500µL of the extract + 500µL of DPPH solution). α-tocopherol was used as the positive control. After 30 min incubation at 25 °C, the absorbance was measured at 490 nm (EL<sub>X</sub> 800uv Universal Microplate Reader, BIO-TEK INSTRUMENTS, INC., Vinoski, VT). The radical scavenging activity was calculated from the equation:

$$\% \text{ Scavenging} = [(A_{\text{control}} - A_{\text{sample}}) / A_{\text{control}}] \times 100$$

### 2.10. Statistical Analysis

Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Statistical significance was determined by one-way ANOVA followed by Turkey's tests.  $P < 0.05$  implied significance. All analyses were carried out using software PRISMA (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, version 5.01).

## 3. RESULTS

### 3.1. Phytochemical Screening

The synopsis of the simple qualitative and semi quantitative analysis carried out on the *Cnidoscolus urens* is shown in **Table 1**.

### 3.2. Acute Toxicity

Intraperitoneal administration of a maximum dose 2000 mg/kg of the *Cnidoscolus urens* did not result in any mortality or observable behavioral changes such as writhing, gasping, palpitation, and decreased respiratory rate, in the treated mice.

### 3.3. Antiproliferative Effect of *Cnidoscolus urens* Extracts

As shown in **(Figure 1)** the Aq200 and EtOH200 extracts of *C. urens* exhibited no satisfactory growth and inhibitory activity against a HELA cells. However, aqueous extract showed greater inhibition of cell growth by the MTT method **(Figure 1A)** and ethanolic

extract was more effective during antiproliferative activity with neutral red method (**Figure 1B**).

### 3.4. Antitumor Activity of *Cnidoscopus urens* Extracts

After induction of EC solid tumor, the footpad thickness curve presented a significantly behavior from the fourth day post inoculation (**Figure 2A**). The saline treated group (negative control) showed significant differences in tumor growth between 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> days. There was a significant reduction of tumor growth in mice treated with 5-FU, Aq200 and EtOH200 at 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> day, different from control group that increased the tumor weight.

The EC solid tumor weight in the saline treated group was  $2.31 \pm 0.35\text{g}$  (**Figure 2B**). The treatment with Aq200 and EtOH200 showed a significant antitumor activity which was further evidence by percentage reduction (84.4% and 79.2%, respectively). Administration of 5-FU, a commercial drug for treatment of cancer, also lowered tumor weight in 65.4%. However, treatment with Aq200 was significantly ( $P < 0.05$ ) greater than the treatment with 5-FU.

The antitumor nature of Aq200 and EtOH200 was accompanied by the significant reduction in organ weights of animals treated with the extracts ( $P < 0.05$  compared to EC solid tumor bearing mice). It was also supported by the significant reduction in liver EtOH200 and kidneys Aq200 and EtOH200 in the extracts treatment when compared to the EC solid tumor treated with saline, named Saline Group (**Table 2**).

Urea, creatinine, total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were significantly decreased in animals treated with Aq200 as compared to the saline treated group (**Table 2**). The glucose levels alteration were significantly in all groups with EC solid tumor,

and treatment with Aq200 was able to reverse this condition. The 5-FU is a potent agent against tumor (**Figure 1B**), however, biochemical parameters such as urea, creatinine, total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were higher in this group as adverse effects. These parameters were significantly ( $P<0.05$ ) lower in the groups treated with Aq200 when compared with the group treated with 5-FU. The treatment with EtOH200 showed a significant reduction in the creatinine, total cholesterol and triglycerides levels when compared with the 5-FU group.

The time of tumor development 8 days was probably not sufficient to cause significantly alterations of the white blood cells (**Table 3**). Also, the treatment with 5-FU promoted significant ( $P<0.05$ ) decreasing in white blood cells number when compared to the saline treated group. The Aq200 and EtOH 200 showed significantly increased in the parameter when compared to the 5-FU treated group.

### 3.5. Antioxidant Activity of *Cnidoscopus urens* Extracts

Antioxidant activity of the  $\alpha$ -tocopherol and extracts of *Cnidoscopus urens* were tested using DPPH method and the results are presented in the **Figure 3**. The extracts of *C. urens* showed activity with DPPH. However, these differences were significantly lower than the  $\alpha$ -tocopherol. Aq200 at 500 $\mu$ g/mL showed better antioxidant activity than EtOH200( $P<0.05$ ).

## 4. DISCUSSION

Bioactive products of plants have served as a good source of antitumor treatment. Recently, several studies have been conducted and a large number of plants possessing anticancer properties have been documented (**Aranjani et al., 2013; Noolu et al., 2013;**

**Servin Wesley et al., 2013; Ramasamy et al., 2013).** Whole *Cnidoscopus urens* was traditionally used for treatment of cancer in the northeast Brazilian population. Administration of the Aq200 and EtOH200 extracts of *C. urens* for 8 days showed an expressive and significant antitumoral activity. These results corroborate **Ribeiro et al. (2012)**. The authors also reported the antitumor activity of aqueous and ethanolic extracts of another plant: *Arrabidaea chica* in treatment for EC solid tumor. The treatment with Aq200 extract of *C. urens* was significantly better in decreasing the tumor growth in comparison with treatment of 5-FU.

Elevated triglycerides levels were observed in EC solid tumor group in comparison to the normal control group. This finding may be related to changes in lipid metabolism that occurs during cancer development, where a defect in clearance, due to the decrease in the activity of adipose tissue LPL, may be responsible for the early development of hypertriglyceridemia during tumor growth (**Lana-Jacoby et al., 1984**). The treatment with Aq200 and EtOH200 extracts of *C. urens* showed reduction of serum triglycerides and total cholesterol. The previous biochemical studies supported properties of bioactive plant compounds that can contribute to the lipid profile ameliorating (**Kumar et al., 2011; Ramachandran et al., 2012**).

Elevated urea and creatinine levels are well reported as one of the most sensitive markers of kidney damage (**Omara et al., 2012**). In the serum of EC solid tumor animals urea showed elevated, indicating kidney damage in these groups. After 8 days of treatment of aqueous extract of *C. urens*, the levels of urea significantly decreased and this result clearly indicates that Aq200 possess effectiveness to improve kidney damage in EC solid tumor animals.

Decrease in glucose level is a characteristic feature of all types of tumor (**Reinhold et al., 1991**). This may be attributed to the multiplication of cells requiring more glucose to

produce energy in cancer cells (**Bartrons & Caro, 2007**). Treatment with Aq200 *C. urens* extract increased glucose levels with treatment after 8 days, corroborating with decreasing in a multiplication of EC solid tumor cells *in vivo* model.

The time of tumor development, 8 days, was probably not sufficient to cause alterations of the white blood cells (WBC). The results corroborate those of **Ribeiro et al., (2012)**, that after 12 days of EC solid tumor induction observed no changes in the total number of white blood cells. Also, the treatment with 5-FU, promoted significant ( $P<0.05$ ) decreased in white blood cells number. The myelosuppression and anemia are the great problems caused by tumors and the anemia encountered in EC solid tumor animals is mainly due to reduction in red blood cells (RBC) or hemoglobin (Hb) percentage and this may occur either due to iron deficiency or due to hemolytic or myelopathic conditions (**Sreelatha et al., 2011**). Similar results were showed in animals with EC solid tumor in the present study. The treatment with Aq200 extract promoted a reverse condition for these hematological parameters, suggesting that the aqueous extract of *C. urens* may possess protective action on the hematopoietic system.

Aqueous and ethanolic extracts of *C. urens* exercised the antioxidant potential and previous studies showed that the antitumoral activity of plant extracts may be attributed to the antioxidant principles present in the extract (**Sreelatha et al., 2011**). These findings in the present study are consistent with the earlier reports, which support the antioxidant activity of *C. urens* (**Sobrinho et al., 2011**).

Cytotoxic activity of the extracts was determined according to NCI scale. Extracts are considered without cytotoxic activity when inhibition percentage range was 1-20%, with little activity when such percentage was between 20 and 50%, moderate activity when the inhibition was 50 to 70% and high activity when the inhibition range was 70 to 100%. Thus, aqueous and ethanolic extracts had their cytotoxicity evaluated by two different

methodologies, MTT (access cell with active mitochondrial metabolism) and Neutral Red (water soluble which accumulates in lysosomes viable cells). Both extracts showed little cytotoxic activity at the highest concentration (100 µg) by MTT and Neutral Red dyes, similarly to observed by **Sobrinho et al.** (2011).

The preliminary phytochemical screening of *Cnidocolus urens* indicated the presence of various compounds. A number of studies reports indicate certain terpenoids, and phenolic compounds such as tannins, coumarins and flavonoids have a chemo preventive role in cancer through their effects on signal transduction in tumor cell proliferation and many of such compounds are known to possess potent antitumoral activity (**Weber et al., 1996; Blois, 2002**). The biochemical studies supported its antioxidant properties and preliminary phytochemical screening showed compounds that can contribute to the *in vivo* antitumor activity of *C. urens* extracts.

## 5. CONCLUSION

The aqueous and ethanolic extracts of *Cnidocolus urens* were effective in inhibiting the growth of Ehrlich solid tumor models and no adverse side effects due to treatment were observed. However, the cytotoxicity of *Cnidocolus urens* extracts in HELA cells showed no *in vitro* antiproliferative activity. The biochemical studies supported its antioxidant properties and preliminary phytochemical screening showed the presence of flavonoids, terpenes, coumarins and reducing sugar that can contribute to the *in vivo* antitumor activity of *Cnidocolus urens* extracts. *Cnidocolus urens* merites further investigation in a tumor model to elucidate its mechanism of action and isolation of its active constituents may prove rewarding in cancer treatment.

## CONFLICT OF INTERESTS

All authors declare that they have no competing interests in the present work.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)*, *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)* and *Fundação de Amparo à Ciência do Estado de Pernambuco (FACEPE)*.

## REFERENCES

Albuquerque, U. P., Andrade, L. H. C., 2002. Usso de recursos vegetais da Caatinga: O caso do Agreste do estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil). *Revista de Ciências e Tecnologia da América*, 27(7), 336- 346.

Aranjani, J. M.; Manuel, A.; Rao, C.M., Udupa, N.; Rao, J.V., Gandhi, P., Radhakrishnan, E.K., 2013. Preliminary evaluation of *in vivo* cytotoxicity and *in vivo* antitumor activity of *Xanthium strumarium* in transplantable tumors in mice. *The American Journal of Chinese Medicine* 41(1), 145-162.

Asirvatham, R., Antonysamy, A., Rajkumar, P., Narayanan L., 2012. Anticancer activity of *Jasminun angustifolium* Linn against Ehrlich ascites carcionoma cells bearing mice. *Journal of Experimental and Integrative Medicine* 2, 271-275.

Bartrons, R., Caro, J., 2007. Hypoxia, glucose metabolism and the Warburg's effect. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 39(3), 223-229.

Blois. M.S., 2002. Antioxidant determination by the use of a stable free radical. *Nature* 26, 1199-1200.

Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E.; Berset, C., 1995. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel – Wissenschaft und -Technologie*, 22, 25-30.

Dashora, N., Sodde, V., Bhagat, J., Prabhu, K.S., Lobo, R., 2012 Antitumor activity of *Dendrophthoe falcata* against Ehrlich ascites carcinoma in Swiss albino mice. *Pharmacoeutical Crops* 2, 1-7.

GLOBOCAN, 2008 online <http://globocan.iarc.fr> accessed on Jan 08'2013.

INCA, 2010 online [mortalidade.inca.gov.br/mortalidade/prepararModelo02.action](http://mortalidade.inca.gov.br/mortalidade/prepararModelo02.action) accessed on Jan 08'2013.

Jeevanantham, P., Vincent, S., Balasubramaniam, A., Jaylakshmi, B., Kumar, N.S., 2011. Anticancer activity of methanolic extract of aerial parts of *Momordica cymbalaria* Hook F. against Ehrlich ascites carcinoma in mice *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 3, 1408-1411.

Kumar, S., Kumar, V., Prakash, O, 2011. Antidiabetic, hypolipidemic and histopathological analysis of *Dillenia indica* (L.) leaves extract on alloxan induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 347-352.

Kundusen, S., Gupta, M., Mazumder, U.K., Haldar, P.K., Saha, P., Bala, A., 2011. Antitumor activity of *Citrus maxima* (Burm.) Merr. leaves in Ehrlich's ascites carcinoma cell-treated mice. *International Scholarly Research Network* 138737, 1-4.

Lanza-Jacoby, S., Lansey, S. C., Miller, E. E., 1984. Sequential Changes in the Activities of Lipoprotein Lipase and Lipogenic Enzymes during Tumor Growth in Rats. *Cancer Research*, 44, 5062-5067.

Melo, A. L., Sales, M. F., 2008. O gênero *Cnidoscolus* Pohl (Crotonoideae-Euphorbiaceae) no Estado de Pernambuco, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, 22(3), 806-827.

Noolu, B., Ajumeera, R., Chauhan, A., Nagalla, B., Manchala, R., Ismail, A., 2013. *Murraya koenigii* leaf extract inhibits proteasome activity and induces cell death in breast cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13(7), 3-17.

Omara, E.A., Nada, S.A., Farrag, A.R.H., Sharaf, W.M., El-Toumy, S.A., 2012. Therapeutic effect of *Acacia nilotica* pods extract on streptozotocin induced diabetic nephropathy in rat. *Phytomedicine* 19, 1059-1067.

Pilatti, F.K., Aguiar, T., Simões, T., Benson, E.E., Viana, A.M., 2011. *In vitro* and cryogenic preservation of plant biodiversity in Brazil. *In vitro Cellular & Development Biology: Journal of the Tissue Culture Association* 47, 82-98.

Ramachandran, S., Rajasekaran, A., Manisenthilkumar, K.T., 2012. Investigation of hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant activities of aqueous extract of *Terminalia paniculata* bark in diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 262-268.

Ramasamy, S., Wahab, N. A., Abidin, N.Z., Manickam, S., 2013. Effect of extracts from *Phyllanthus watsonii* airy shaw on cell apoptosis in cultured human breast cancer MCF-7 cells. *Experimental and Toxicology Pathology* 65, 341-349.

Reinhold, H.S., van den Berg-Blok, A.E., van den Berg, A.P., 1991. Dose-effect relationships for glucose-induced tumor acidification and erythrocyte flux. *European Journal of Cancer* 27(9), 1151-1154.

Ribeiro, A. F. C., Telles, T. C., Ferraz, V. P., Souza-Fagundes, E. M., Cassali, G. D., Carvalho, A. T., Melo, M. M., 2012. Effect of *Arrabidaea chica* extracts on the Ehrlich solid tumor development. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 22(2), 364-373.

Sátiro, L. N., Roque, N., 2008. A família Euphorbiaceae nas caatingas arenosas do médio rio São Francisco, BA, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, 22(1), 99-118.

Servin Wesley, P., Chitra Devi, B., Sharmad Moin, Sahaya Shibu, B, 2013. *In vitro* phytochemical screening, free radical scavenging activity and anticancer activity of *Abutilon hirtum* (Lam.) Sweet (Malvaceae). *International Journal of PharmTech Research* 5(1), 155-161.

Silva, M. I. G., Melo, C. T. V., Vasconcelos, L. F., Carvalho, A. M. R., Sousa, F. C. F., 2012. Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga (semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 22(1), 193-207.

Sobrinho, T. J. S. P., Castro, V. T. N. A., Saraiva, A. M., Almeida, D. M., Tavares, E. A., Amorim, E. L.C., 2011. Phenolic content and antioxidant capacity of four *Cnidoscolus* species (Euphorbiaceae) used as ethnopharmacologicals in Caatinga, Brazil. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(20), 2310-2316.

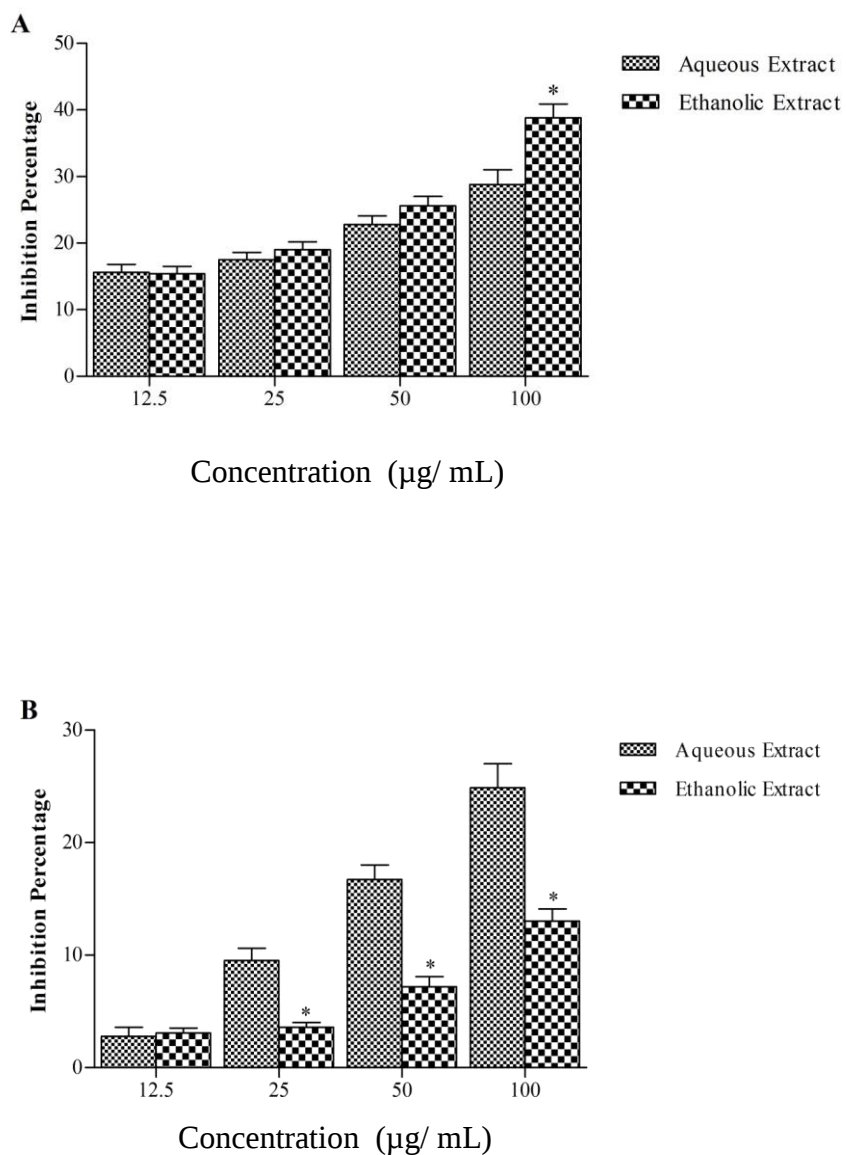
Sobrinho, T. J. S. P., Tavares, E. A., Castro, V. T. N.A., Veras Filho, J., Militão, G. C. G., Silva, T. G., Amorim, E. L. C., 2012. Antiproliferative activity of species of the genus *Cnidoscolus* against HT-29, Hep-2 and NCI-H292 cells. *Molecular & Clinical Pharmacology*, 3(2), 55-61.

Sreelatha, S., Padma, P.R., Umasankari, E., 2011. Evaluation of anticancer activity of ethanol extract of *Sesbania grandiflora* (Agati Sesban) against Ehrlich ascites carcinoma in Swiss albino mice. *Journal of Ethnopharmacology* 134, 984-987.

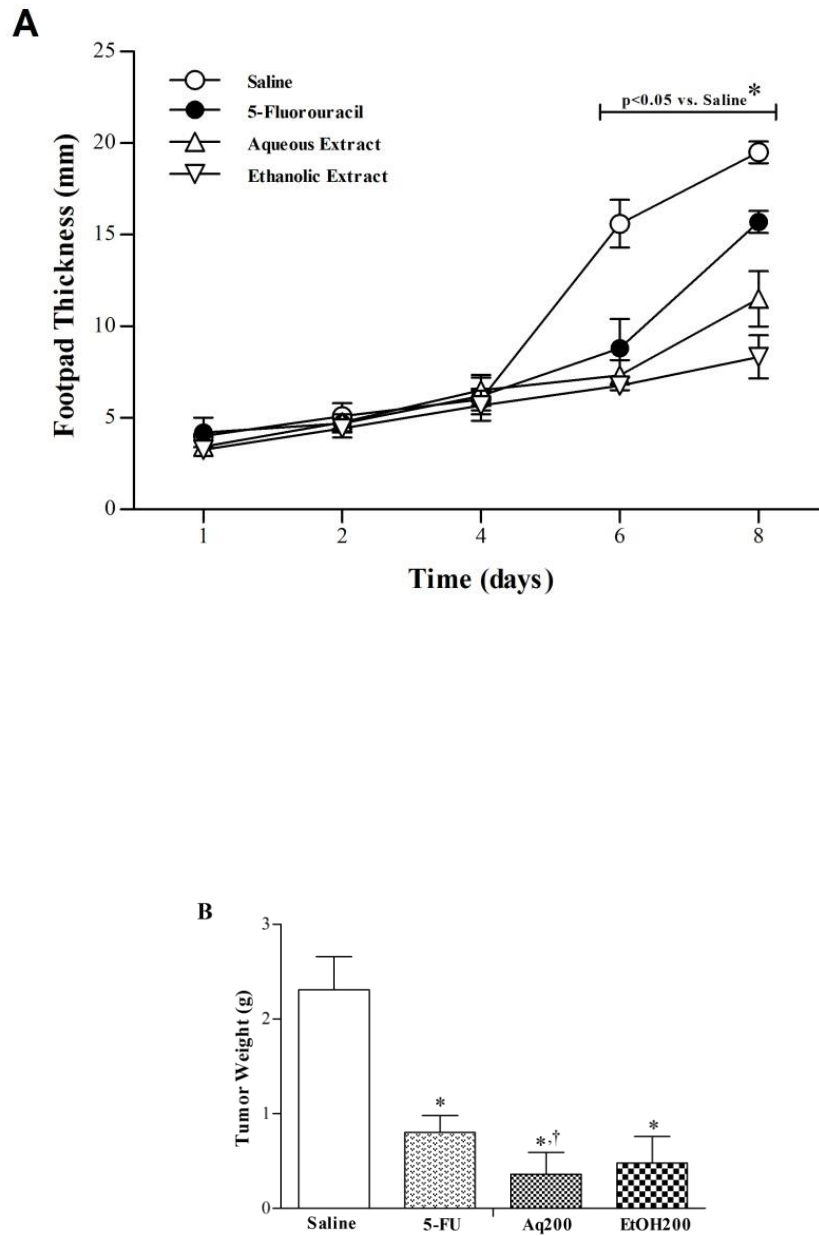
Stock, C. C., Clack, D. A., Philip, F. S., 1955. Sarcoma 180- Inhibition of Screening date. Cancer Research, 2, 2- 3.

Wagner, H., 1996. Plant drug analysis. A thin layer chromatography atlas. 2 ed. Berlin. Springer Verlag, 384.

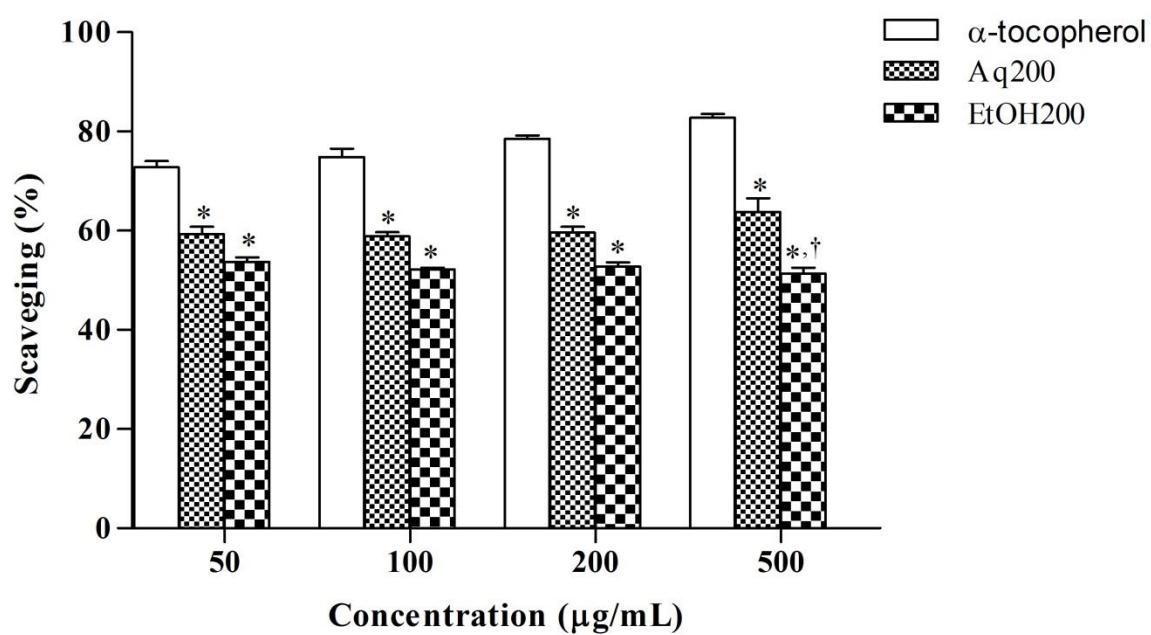
Weber, G., Shen, F., Prajda, N., Yeh, Y.A., Yang, H., Herenyiova, et al., 1996. Increased signal transduction activity and down regulation in human cancer cells. Anti-cancer Research 16, 3271-3282.



**Figure1.**Antiproliferative activity of extracts of *Cnidoscopus urens* in HELA cells by MTT method (A) and Neutral Red method (B). <sup>†</sup> $P < 0.05$  for all analysis as compared with Aq200 group.



**Figure 2.** Effect of *C. urens* extracts on footpad thickness (A) and EC solid tumor weight (B). Data are reported as the mean  $\pm$  S.D. Statistical differences from the controls were determined by ANOVA followed Tukey's Test. \* $P < 0.05$  for all groups as compared saline treated group (negative control);  $^{\dagger}P < 0.05$  for all groups as compared with 5-FU treated group.



**Figure 3.** Radical scavenging activity of *Cnidoscolus urens* extracts by DPPH method.

\* $P < 0.05$  for all analysis as compared with  $\alpha$ -tocopherol;  $^{\dagger}P < 0.05$  for all analysis as compared with Aq200 group.

**Table 1.** Phytochemical screening of extracts of *Cnidoscopus urens*.

| <b>Tests</b>             | <b>Extract</b> | <b>Result</b> |
|--------------------------|----------------|---------------|
| <i>Alkaloids</i>         | Ethyl Acetate  | -             |
| <i>Proanthocyanidins</i> | Ethyl Acetate  | trace         |
| <i>Saponins</i>          | Aqueous        | -             |
| <i>Tannins</i>           | N-buthanol     | +             |
| <i>Flavonoids</i>        | Ethyl Acetate  | +++           |
| <i>Reducing Sugars</i>   | Aqueous        | +++           |
| <i>Terpenes</i>          | Ethyl Acetate  | +++           |
| <i>Coumarins</i>         | N-buthanol     | ++            |

( - ) Not detected; ( + ) present in low concentrations; ( ++ ) present in moderate concentration; ( +++ ) present in high concentration. NEU – Ethylborilaminoester acid.

**Table 2.** Biological parameters in mice bearing EC solid tumor treated with *Cnidoscopus urens* extracts.

| Biological Parameters | Groups         |                           |                             |                              |                             |
|-----------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|                       | Normal Control | Saline                    | 5-FU                        | Aq200                        | EtOH200                     |
| <b>Liver (g)</b>      | 1.84 ± 0.15    | 2.16 ± 0.10               | 2.27 ± 0.10 <sup>†</sup>    | 1.97 ± 0.43                  | 1.71 ± 0.29 <sup>*,†</sup>  |
| <b>Spleen (g)</b>     | 0.17 ± 0.02    | 0.18 ± 0.02               | 0.23 ± 0.03                 | 0.23 ± 0.05                  | 0.20 ± 0.07                 |
| <b>Kidneys (g)</b>    | 0.56 ± 0.04    | 0.51 ± 0.02               | 0.42 ± 0.03 <sup>‡,*</sup>  | 0.42 ± 0.07 <sup>‡,*</sup>   | 0.38 ± 0.06 <sup>‡,*</sup>  |
| <b>Total Proteins</b> | 5.24 ± 0.39    | 4.25 ± 0.17               | 4.42 ± 0.15                 | 4.45 ± 0.46                  | 3.53 ± 1.26 <sup>‡</sup>    |
| <b>Albumin</b>        | 3.52 ± 0.19    | 2.37 ± 0.23 <sup>‡</sup>  | 2.45 ± 0.16 <sup>‡</sup>    | 1.97 ± 0.21 <sup>‡</sup>     | 2.13 ± 0.80 <sup>‡</sup>    |
| <b>Globulin</b>       | 1.72 ± 0.5     | 1.88 ± 0.11               | 1.97 ± 0.05 <sup>‡</sup>    | 2.48 ± 0.42                  | 1.40 ± 0.46                 |
| <b>Urea</b>           | 27.67 ± 3.78   | 46.55 ± 5.68 <sup>‡</sup> | 48.67 ± 5.07 <sup>‡</sup>   | 27.1 ± 7.8 <sup>*,†</sup>    | 38.1 ± 11.9                 |
| <b>Creatinine</b>     | 0.21 ± 0.01    | 0.5 ± 0.06 <sup>‡</sup>   | 0.65 ± 0.09 <sup>‡,*</sup>  | 0.22 ± 0.04 <sup>*,†</sup>   | 0.25 ± 0.14 <sup>*,†</sup>  |
| <b>Glucose</b>        | 116.1 ± 10.4   | 81.3 ± 2.04 <sup>‡</sup>  | 79.5 ± 2.8 <sup>‡</sup>     | 127.9 ± 47.4 <sup>‡,†</sup>  | 115.9 ± 17.2                |
| <b>TC</b>             | 120.6 ± 9.1    | 116.1 ± 10.4              | 138.1 ± 11.3 <sup>*</sup>   | 77.6 ± 8.1 <sup>‡,*†</sup>   | 88.3 ± 17.0 <sup>‡,*†</sup> |
| <b>HDL-c</b>          | 69.1 ± 5.2     | 63.3 ± 3.1                | 72.1 ± 8.2                  | 41.1 ± 4.1 <sup>‡,*†</sup>   | 58.3 ± 18.9                 |
| <b>Triglycerides</b>  | 118.7 ± 5.9    | 292.5 ± 29.2              | 209.4 ± 25.3 <sup>‡,*</sup> | 167.8 ± 35.7 <sup>‡,*†</sup> | 173.6 ± 31.2 <sup>‡,*</sup> |

Data represent the mean ± S.D. (n=6). Statistical differences from the controls were determined by ANOVA followed Tukey's Test. <sup>‡</sup>*P*<0.05 for groups as compared with normal control group; <sup>\*</sup>*P*<0.05 for groups as compared with saline treated group (saline group); <sup>†</sup>*P*<0.05 for groups as compared with 5-FU (positive control). TC – total cholesterol; HDL-c – high density lipoprotein cholesterol.

**Table 3.** Hematologic parameters in mice bearing EC solid tumor treated with *Cnidoscopus urens* extracts.

| Hematologic Parameters | Groups         |                            |                            |                            |                           |
|------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                        | Normal Control | Saline                     | 5-FU                       | Aq200                      | EtOH200                   |
| Total RBC              | 98.0 ± 26.9    | 71.2 ± 28.6 <sup>‡</sup>   | 88.4 ± 25.6                | 93.5 ± 0.4*                | 84.1 ± 0.7                |
| Total WBC              | 1.31 ± 0.05    | 1.25 ± 0.09                | 0.35 ± 0.06 <sup>‡,*</sup> | 2.74 ± 0.50 <sup>‡,*</sup> | 1.51 ± 0.26 <sup>†</sup>  |
| Hb (%)                 | 15.0 ± 0.3     | 12.8 ± 0.4 <sup>‡</sup>    | 13.9 ± 0.4                 | 14.8 ± 0.4 <sup>‡,*</sup>  | 13.4 ± 1.3 <sup>‡,*</sup> |
| PLT                    | 1.31 ± 0.08    | 1.67 ± 0.12 <sup>‡,*</sup> | 1.13 ± 0.11                | 1.48 ± 0.35 <sup>†</sup>   | 1.00 ± 0.02 <sup>‡</sup>  |

Data represent the mean ± S.D. (n=6). Statistical differences from the controls were determined by ANOVA followed Tukey's Test. <sup>‡</sup>P<0.05 for groups as compared with normal control group; \*P<0.05 for groups as compared with saline treated group (saline group); <sup>†</sup>P<0.05 for groups as compared with 5-FU (positive control). RBC – red blood cells (x10<sup>5</sup> cells/mL); WBC – white blood cells (x10<sup>4</sup> cells/mL); Hb – hemoglobin; PLT – platelets (x10<sup>6</sup>).

## 5. CONCLUSÃO

- Os extratos de *C. urens* revelaram a presença de compostos majoritários tais como: Flavonóides, açúcares redutores e terpenos, além de outros metabólitos como: proantocianidinas, taninos e cumarinas, em menor quantidade.
- Os extratos de *Cnidoscopus urens* apresentaram uma ótima atividade antioxidante, mostrando- se significativa em todas as concentrações 50, 100, 200 e 500 µg/mL quando comparados ao controle.
- No entanto, os extratos aquoso e etanólico não apresentaram resultados satisfatórios quando foram testados contra células de linhagem HELA *in vitro*.
- Os extratos aquoso e etanólico de *Cnidoscopus urens* apresentaram ações anti- tumoral para o modelo experimental *in vivo* quando testado contra tumor sólido de carcinoma de Ehrlich, numa concentração de 200 mg/Kg, entretanto o extrato aquoso mostrou- se mais eficiente quando comparado com o extrato etanólico, sugerindo que os compostos presentes em extratos de *C. urens* desempenham um potencial inibitório contra células tumorais.
- Além da atuação da inibição do crescimento tumoral pode ser observado que os extratos aquoso e etanólico de *C. urens* também atuaram melhorando a resposta imunológica, bem como o perfil bioquímico dos grupos tratados.

## 6. ANEXOS

### ANEXO 01

#### *Carta de aprovação do comitê de ética*

Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências Biológicas  
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n  
50670-420 / Recife - PE - Brasil  
fones: (55 81) 2126 8840 / 2126 8351  
fax: (55 81) 2126 8350  
www.ccb.ufpe.br



Recife, 06 de agosto de 2012.

Ofício nº 458/12

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE  
Para: **Profª. Noêmia Pereira da Silva Santos**  
Centro Acadêmico de Vitória  
Universidade Federal de Pernambuco  
Processo nº 23076.041082/2011-25

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, "**Avaliação da ação antitumoral de *Cnidoscopus urens* sobre tumores sólidos experimentais em camundongos Swiss**".

Concluímos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos parecer favorável aos protocolos experimentais a serem realizados.

Origem dos animais: Biotério do LIKA - UFPE; Animais: Camundongos; Linhagem: Swiss; Sexo: machos; Peso: 30g; Idade: 40 a 60 dias; Número de animais previsto no protocolo: 100

Atenciosamente,

Presidenta do CEEA

CCB: Integrar para desenvolver

**ANEXO 02**  
**GUIDE FOR AUTHORS**  
**(Journal of Ethnopharmacology)**



# JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY

An Interdisciplinary Journal Devoted to Indigenous Drugs

## AUTHOR INFORMATION PACK

### OF CONTENTS

- **Description** p.1
- **Audience** p.2
- **Impact Factor** p.2
- **Abstracting and Indexing** p.2
- **Editorial Board** p.2 • **Guide for Authors** p.4

### 6. TABLE



ISSN: 0378-8741

### 7. DESCRIPTION

The *Journal of Ethnopharmacology* is dedicated to the exchange of information and understandings about people's use of plants, fungi, animals, microorganisms and minerals and their **biological** and **pharmacological effects** based on the principles established through international conventions. Early people confronted with illness and disease, discovered a wealth of useful **therapeutic agents** in the plant and animal kingdoms. The empirical knowledge of these **medicinal substances** and their toxic potential was passed on by oral tradition and sometimes recorded in herbals and other texts on *materia medica*. Many valuable drugs of today (e.g., atropine, ephedrine, tubocurarine, digoxin, reserpine) came into use through the study of **indigenous remedies**. Chemists continue to use **plant-derived drugs** (e.g., morphine, taxol, physostigmine, quinidine, emetine) as prototypes in their attempts to develop more effective and less toxic medicinals.

In recent years the preservation of local knowledge, the promotion of indigenous medical systems in primary health care, and the conservation of biodiversity have become even more of a concern to all scientists working at the interface of social and natural sciences but especially to ethnopharmacologists. Recognizing the sovereign rights of States over their

to further use and develop their autochthonous resources.

natural resources,  
ethnopharmacologists are

particularly concerned with local people's rights. Accordingly, today's ethnopharmacological research embraces the multidisciplinary effort in the:

- documentation of **indigenous medical knowledge**,
- scientific study of **indigenous medicines** in order to contribute in the long-run to improved health care in the regions of study, as well as
- search for pharmacologically unique principles from existing indigenous remedies.

The *Journal of Ethnopharmacology* publishes original articles concerned with the observation and experimental investigation of the biological activities of plant and animal substances used in the traditional medicine of past and present cultures. The journal will particularly welcome interdisciplinary papers with an **ethnopharmacological**, an **ethnobotanical** or an **ethnochemical** approach to the study of indigenous drugs. Reports of **anthropological** and **ethnobotanical** field studies fall within the journal's scope. Studies involving **pharmacological** and **toxicological** mechanisms of action are especially welcome. Clinical studies on efficacy will be considered if contributing to the understanding of specific ethnopharmacological problems. The journal welcomes review articles in the above mentioned fields especially those highlighting the multi-disciplinary nature of ethnopharmacology. Commentaries are by invitation only.

## 8. AUDIENCE

---

Ethnopharmacologists, Medicinal Chemists, Pharmacologists, Toxicologists, Anthropologists, Pharmacognosists, Ethnobotanists, Economic Botanists, Ethnobiologists

## 9. IMPACT FACTOR

---

2011: 3.014 © Thomson Reuters Journal Citation Reports 2012

## 10. ABSTRACTING AND INDEXING

---

AGRICOLA

BIOSIS

CAB Abstracts

Cambridge Scientific Abstracts  
Chemical Abstracts  
Current Contents/Life Sciences  
EMBASE  
EMBiology  
International Pharmaceutical Abstracts  
MEDLINE®  
NAPRALERT (Natural Products Alert)  
Science Citation  
Index Scopus

## 11. EDITORIAL BOARD

---

### ***Editor-in-Chief:***

**R. Verpoorte**, Gorlaeus Lab., HB024, Universiteit Leiden, Einsteinweg 55, 2333 CC Leiden, Netherlands, **Email:** [verpoort@chem.leidenuniv.nl](mailto:verpoort@chem.leidenuniv.nl)

### ***Editor:***

#### ***Associate Editor:***

**D. Guo**, Chinese Academy of Sciences (CAS), Shanghai, China

**Y.S. Kim**, Seoul National University (SNU), Seoul, South Korea

**P.K. Mukherjee**, Jadavpur University, Kolkata, India

**G. Schmeda Hirschmann**, Universidad de Talca, Talca, Chile

**J. van Staden**, University of KwaZulu-Natal (UKZN), Pietermaritzburg, South Africa

**A.M. Viljoen**, Tshwane University of Technology, Pretoria, South Africa

**E. Yesilada**, Yeditepe University, Erenkoy-Istanbul, Turkey

### ***Reviews Editor (including Commentaries and Book Reviews):***

**M. Heinrich**, The School of Pharmacy, University of London, 29-39 Brunswick Square, London, WC1N 1AX, UK,

**Email:** [m.heinrich@ucl.ac.uk](mailto:m.heinrich@ucl.ac.uk)

If you want to suggest a review, please provide a structured abstract and include an annotated table of contents and a short CV of the lead author(s).

### ***Editorial Board:***

**S. Alban**, Kiel, Germany

**M.J. Balick**, Bronx, NY, USA

**R. Bauer**, Graz, Austria

**G. Bourdy**, Cayenne, French Guiana

**J.B. Calixto**, Florianópolis, Brazil

**C-T. Che**, Hong Kong, Hong Kong

**G.A. Cordell**, Evanston, IL, USA

**V.S. da S. Bolzani**, Araraquara, Brazil  
**J. Ding**, Shanghai, China  
**V.M. Dirsch**, Vienna, Austria  
**T. Efferth**, Heidelberg, Germany  
**E. Elisabetsky**, Porto Alegre, Brazil  
**J. Fleurentin**, Metz, France  
**B.L. Furman**, Glasgow, UK  
**M.P. Germano**, Messina, Italy  
**J. Gertsch**, Bern, Switzerland  
**A.H. Gilani**, Karachi, Pakistan  
**M.P. Gupta**, Panama City, Panama  
**A. Hensel**, Münster, Germany  
**P.J. Houghton**, London, UK  
**Z. Ismail**, Penang, Malaysia  
**W. Jia**, Kannapolis, NC, USA  
**T. Johns**, Ste. Anne de Bellevue, QC, Canada  
**A.K. Jäger**, Copenhagen, Denmark  
**G. Kavalali**, Istanbul, Turkey  
**H-S. Kim**, Cheongju, South Korea  
**J. Kim**, Seoul, South Korea  
**Y. Kimura**, Ehime, Japan  
**M.A. Lacaille-Dubois**, Dijon, France  
**M. Leonti**, Cagliari, Italy  
**G. Lin**, Hong Kong,  
Hong Kong **E.**  
**Matteucci**, Pisa, Italy  
**I. Merfort**, Freiburg, Germany  
**J.J.M. Meyer**, Pretoria, South Africa  
**D.E. Moerman**, Ypsilanti, MI, USA  
**D.A. Mulholland**, Guildford, England, UK  
**A. Panthong**, Chiang Mai, Thailand  
**X. Peigen**, Beijing, China  
**A. Pieroni**, Pollenzo/Bra, Italy  
**D.D. Soejarto**, Chicago, IL, USA  
**E. Speroni**, Bologna, Italy  
**A.J. Vlietinck**, Antwerpen,  
Belgium **H. Wagner**,  
München, Germany  
**C.S. Weckerle**, Zurich, Switzerland  
**C.W. Wright**,  
Bradford, UK **S.**  
**Zacchino**, Rosario,  
Argentina

**Founding Editors:**

**J.G. Bruhn**, Tomelilla, Sweden

**L. Rivier**, Lausanne, Switzerland

**C. Christoffel**,

**12. GUIDE FOR AUTHORS**

---

### 3.3 INTRODUCTION

The *Journal of Ethnopharmacology* is dedicated to the exchange of information and understandings about people's use of plants, fungi, animals, microorganisms and minerals and their biological and pharmacological effects based on the principles established through international conventions. Early people, confronted with illness and disease, discovered a wealth of useful therapeutic agents in the plant and animal kingdoms. The empirical knowledge of these medicinal substances and their toxic potential was passed on by oral tradition and sometimes recorded in herbals and other texts on *materia medica*. Many valuable drugs of today (e.g., atropine, ephedrine, tubocurarine, digoxin, reserpine) came into use through the study of indigenous remedies. Chemists continue to use plant-derived drugs (e.g., morphine, taxol, physostigmine, quinidine, emetine) as prototypes in their attempts to develop more effective and less toxic medicinals.

**Please note that figures and tables should be embedded in the text as close as possible to where they are initially cited.** It is also mandatory to upload separate graphic and table files as these will be required if your manuscript is accepted for publication.

#### **Classification of your paper**

Please note that upon submitting your article you will have to select **at least one classification** and **at least three of the given keywords**. You can preview the list of classifications and keywords ([here](#)). This information is needed by the Editors to more quickly process your article. In addition to this, you can submit free keywords as described below under "Keywords".

#### 1.2.1 The "rules of 5"

The Editors and Editorial Board have developed the "Rules of 5" for publishing in JEP. We have produced five clear criteria that each author needs to think about before submitting a manuscript and setting the whole process of editing and reviewing at work. [Click here](#).

For more details on how to write a world class paper, please visit our [Pharmacology Author Resources](#) page.

**Authors are encouraged to submit video material or animation sequences** to support and enhance your scientific research. For more information please see the paragraph on video data below.

### 1.2.2 Types of paper

The *Journal of Ethnopharmacology* will accept the following contributions:

1. Original research articles - whose length is not limited and should include Title, Abstract, Methods and Materials, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements and References. As a guideline, a full length paper normally occupies no more than 10 printed pages of the journal, including tables and illustrations.
2. Ethnopharmacological communications (formerly Short Communications) - whose average length is not more than 4 pages in print (approx. 2000-2300 words, including abstract and references). A maximum of 2 illustrations (figures or tables) is allowed. See paragraph below for description and format.
3. Letters to the Editors.
4. Reviews - Authors intending to write review articles should consult and send an outline to the Reviews Editor (see inside front cover for contact information) before preparing their manuscripts. The organization and subdivision of review articles can be arranged at the author's discretion. Authors should keep in mind that a good review sets the trend and direction of future research on the subject matter being reviewed. Tables, figures and references are to be arranged in the same way as research articles in the journal. Reviews on topics that address cutting-edge problems are particularly welcome. Outlines for potential reviews need to include: A detailed abstract using the structure provided in the guidelines An annotated table of contents A short CV of the lead author
5. Book reviews - Books for review should be sent to the Reviews Editor.
6. Commentaries - *invited*, peer-reviewed, critical discussion about crucial aspects of the field but most importantly methodological and conceptual-theoretical developments in the field and should also provide a standard, for example, for pharmacological methods to be used in papers in the *Journal of Ethnopharmacology*. The scientific dialogue differs greatly in the social / cultural and natural sciences, the discussions about the common foundations of the field are ongoing and the papers published should contribute to a transdisciplinary and multidisciplinary discussion. The length should be a maximum of 2-3 printed pages or 2500 words. Please contact the Reviews Editor [j.ethnopharmacol@pharmacy.ac.uk](mailto:j.ethnopharmacol@pharmacy.ac.uk) with an outline.
7. Conference announcements and news.

### 3.4 BEFORE YOU BEGIN

#### 1.2.3 Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/ethicalguidelines>.

#### 1.2.4 Policy and ethics

In the covering letter, the author must also declare that the study was performed according to the international, national and institutional rules considering animal experiments, clinical studies and biodiversity rights. See below for further information. The ethnopharmacological importance of the study must also be explained in the cover letter.

**Animal and clinical studies** - Investigations using experimental animals must state in the Methods section that the research was conducted in accordance with the internationally accepted principles for laboratory animal use and care as found in for example the European Community guidelines (EEC Directive of 1986; 86/609/EEC) or the US guidelines (NIH publication #85-23, revised in 1985). Investigations with human subjects must state in the Methods section that the research followed guidelines of the Declaration of Helsinki and Tokyo for humans, and was approved by the institutional human experimentation committee or equivalent, and that informed consent was obtained. The Editors will reject papers if there is any doubt about the suitability of the animal or human procedures used.

**Biodiversity rights** - Each country has its own rights on its biodiversity. Consequently for studying plants one needs to follow the international, national and institutional rules concerning the biodiversity rights.

#### 1.2.5 Conflict of interest

All authors are requested to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>.

#### 1.2.6 Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under

consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

### **1.2.7 Changes to authorship**

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts:

*Before the accepted manuscript is published in an online issue:* Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed.

*After the accepted manuscript is published in an online issue:* Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

### **1.2.8 Copyright**

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright see <http://www.elsevier.com/copyright>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale

or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please consult <http://www.elsevier.com/permissions>). If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

#### **1.2.9 Retained author rights**

As an author you (or your employer or institution) retain certain rights; for details you are referred to: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

#### **1.2.10 Role of the funding source**

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated. Please see <http://www.elsevier.com/funding>.

#### **1.2.11 Funding body agreements and policies**

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

#### **1.2.12 Open access**

This journal does not ordinarily have publication charges; however, authors can now opt to make their articles available to all (including non-subscribers) via the ScienceDirect platform, for which a fee of \$3000 applies (for further information on open access see <http://www.elsevier.com/about/open-access/open-access-options>). Please note that you can only make this choice after receiving notification that your article has been accepted for publication, to avoid any perception of conflict of interest. The fee excludes taxes and other potential costs such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. Authors of accepted articles, who wish to take advantage of this option, should complete and submit the

order form (available at <http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>). Whatever access option you choose, you retain many rights as an author, including the right to post a revised personal version of your article on your own website. More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

#### **1.2.13 Language (usage and editing services)**

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop <http://webshop.elsevier.com/languageediting/> or visit our customer support site <http://support.elsevier.com> for more information.

#### **1.2.14 Submission**

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts source files to a single PDF file of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are converted to PDF files at submission for the review process, these source files are needed for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail removing the need for a paper trail.

#### **1.2.15 Additional information**

Authors who want to submit a manuscript should consult and peruse carefully recent issues of the journal for format and style. Authors must include the following contact details on the title page of their submitted manuscript: full postal address; fax; e-mail. All manuscripts submitted are subject to peer review. The minimum requirements for a manuscript to qualify for peer review are that it has been prepared by strictly following the format and style of the journal as mentioned, that it is written in good English, and that it is complete. Manuscripts that have not fulfilled these requirements will be returned to the author(s).

In addition, you are recommended to adhere to the research standards described in the following articles:

Cos P, Vlietinck AJ, Berghe DV, et al. *Anti-infective potential of natural products: how to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'*. J Ethnopharmacol 2006, 106: 290-302. [Click here](#).

Matteucci, E., Giampietro, O. *Proposal open for discussion: defining agreed diagnostic procedures in experimental diabetes research*. J Ethnopharmacol 2008,115: 163-172. [Click here](#).

T.SA. Froede and Y.S. Medeiros *Animal models to test drugs with potential antidiabetic activity*. J Ethnopharmacol 2008, 115: 173-183. [Click here](#).

### **3.5 PREPARATION**

#### **1.2.16 Use of wordprocessing software**

It is important that the file be saved in the native format of the wordprocessor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the wordprocessor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your wordprocessor.

#### **1.2.17 Article structure**

##### **Subdivision - numbered sections**

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the

text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

## **Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

## **Material and methods**

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

## **Theory/calculation**

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

## ***Results***

Results should be clear and concise.

## **Discussion**

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

## **Conclusions**

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

## ***Glossary***

Please supply, as a separate list, the definitions of field-specific terms used in your article.

## **Appendices**

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a

subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

### 1.2.18 Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

### 1.2.19 Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

The author should divide the abstract with the **headings *Ethnopharmacological relevance, Materials and Methods, Results, and Conclusions.*** Click [here](#) to see an example.

### 1.2.20 Graphical abstract

A Graphical abstract is mandatory for this journal. It should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership online. Authors must provide images that clearly represent the work described in the article. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system.

Image size: please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. See <http://www.elsevier.com/graphicalabstracts> for examples.

Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images also in accordance with all technical requirements: [Illustration Service](#).

## **Keywords**

After having selected a classification in the submission system, authors must in the same step select 5 keywords. These keywords will help the Editors to categorize your article accurately and process it more quickly. A list of the classifications and set keywords can be found [here](#).

In addition, you can provide a maximum of 6 specific keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, "and", "of"). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

### **1.2.21 Acknowledgements**

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### **1.2.22 Database linking**

Elsevier encourages authors to connect articles with external databases, giving their readers one-click access to relevant databases that help to build a better understanding of the described research. Please refer to relevant database identifiers using the following format in your article: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN). See <http://www.elsevier.com/databaselinking> for more information and a full list of supported databases.

### **1.2.23 Math formulae**

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number

consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

#### 1.2.24 Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article, using superscript Arabic numbers. Many wordprocessors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

##### *Table footnotes*

Indicate each footnote in a table with a superscript lowercase letter.

#### 1.2.25 Artwork

##### **Electronic artwork General points**

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website:

<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

**You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.** *Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

**Please do not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Please note that figures and tables should be embedded in the text as close as possible to where they are initially cited. It is also mandatory to upload separate graphic and table files as these will be required if your manuscript is accepted for publication.

**Color artwork**

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF, EPS or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or on the Web only. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Please note: Because of technical complications which can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

**Figure captions**

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

### 1.2.26 Tables

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

### 1.2.27 References

#### Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with "Unpublished results". "*Personal communication*" will not be accepted as a reference. Citation of a reference as "in press" implies that the item has been accepted for publication.

#### Reference management software

This journal has standard templates available in key reference management packages EndNote (<http://www.endnote.com/support/enstyles.asp>) and Reference Manager (<http://refman.com/support/rmstyles.asp>). Using plug-ins to wordprocessing packages, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article and the list of references and citations to these will be formatted according to the journal style which is described below.

### 1.2.28 Reference style

*Text:* All citations in the text should refer to:

1. *Single author:* the author's name (without initials, unless there is ambiguity) and the year of publication;
2. *Two authors:* both authors' names and the year of publication;
3. *Three or more authors:* first author's name followed by "et al." and the year of publication. Citations may be made directly (or parenthetically). Groups of references should be listed first alphabetically, then chronologically.

Examples: "as demonstrated (Allan, 1996a, 1996b, 1999; Allan and Jones, 1995). Kramer et al. (2000) have recently shown ...."

*List:* References should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters "a", "b", "c", etc., placed after the year of publication.

Please use full journal names. *Examples:*

Reference to a journal publication:

Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2000. The art of writing a scientific article. *Journal of Scientific Communication*. 163, 51-59.

Reference to a book:

Strunk Jr., W., White, E.B., 1979. *The Elements of Style*, third ed. Macmillan, New York.

Reference to a chapter in an edited book:

Mettam, G.R., Adams, L.B., 1999. How to prepare an electronic version of your article, in: Jones, B.S., Smith, R.Z. (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*. E-Publishing Inc., New York, pp. 281-304.

### **1.2.29 Video data**

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 50 MB. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

### 1.2.30 Supplementary data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, highresolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

### 1.2.31 Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

#### **Ensure that the following items are present:**

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web) • Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and in print, or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print • If only color on the Web is required, black-and-white versions of the figures are also supplied for printing purposes

For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

## 3.6 AFTER ACCEPTANCE

### 1.2.32 Use of the Digital Object Identifier

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters B*):

<http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

### 1.2.33 Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 (or higher) available free from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately – please let us have all your corrections within 48 hours. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be

guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

### **1.2.34 Offprints**

The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via email (the PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use). For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints>). Authors requiring printed copies of multiple articles may use Elsevier WebShop's 'Create Your Own Book' service to collate multiple articles within a single cover (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints/myarticlesservices/booklets>).

## **3.7 AUTHOR INQUIRIES**

For inquiries relating to the submission of articles (including electronic submission) please visit this journal's homepage. For detailed instructions on the preparation of electronic artwork, please visit <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, will be provided by the publisher. You can track accepted articles at <http://www.elsevier.com/trackarticle>. You can also check our Author FAQs at <http://www.elsevier.com/authorFAQ> and/or contact Customer Support via <http://support.elsevier.com>.

**ANEXO 03**  
**FICHA DE IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA**  
**(Instituto Agronômico de Pernambuco)**



---

**HERBÁRIO IPA – DÁRDANO DE ANDRADE LIMA**  
**FICHA DE IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA**

FIB N<sup>o</sup>. 06/2013

| N <sup>o</sup> | Família        | N <sup>o</sup> IPA | Nome Científico                      |
|----------------|----------------|--------------------|--------------------------------------|
| 01             | Euphorbiaceae. | 84.190             | <i>Cnidoscolus urens</i> (L.) Arthur |

Material identificado por A.G.Silva.

---

**Dr<sup>a</sup>. Rita de Cássia Pereira**

Curadora do Herbário IPA

Procedência: PE – Caruaru.

Determinada em: Setembro de 2012.

---

**Instituto Agronômico de Pernambuco - IPA**  
Vinculado à Secretaria de Agricultura e Reforma Agrária  
Av. Gal. San Martin, 1371 – Bongi – 50761-000 – Recife – PE – C.P. 1022  
CNPJ 10.912.293/0001-37 – PABX: (81) 3184-7200 – Fax: (81) 3184-7211  
Home Page: [www.ipa.br](http://www.ipa.br) / E-mail: [ipa@ipa.br](mailto:ipa@ipa.br)

**IPA – 77 anos semeando conhecimento**