

COMPOSTOS BIOATIVOS E AÇÃO ANTICANCERÍGENA: REVISÃO NARRATIVA

Leticia Dolores de Moura Felix¹ Layana Graziely Ferreira Silva² Wallace Batista da Costa³

RESUMO: O câncer é uma doença maligna causada pela proliferação desordenada das células, os diferentes locais que ocorrem essa proliferação caracterizam a variação do tumor. Os tratamentos atuais contra o câncer incluem intervenção cirúrgica, radiação e uso de quimioterápicos, que muitas vezes matam as células saudáveis e resultam em toxicidade nos pacientes. Por isso, pesquisadores vêm trazendo os fitoterápicos como aliados ao tratamento convencional, através da realização de testes com vegetais do Brasil para comprovar sua eficácia terapêutica. Nesta revisão, foram reunidas as últimas descobertas a esse respeito e aborda-se brevemente as pesquisas mais recentes sobre a utilização dos fitoterápicos no auxílio para o tratamento do câncer. A revisão reuniu artigos, da base de dados eletrônico National Library of Medicine - PUBMED, aprofundados a respeito dos mecanismos de ação desses fitoterápicos e como eles agem na célula cancerígena, utilizando os descritores em inglês: “fruits”, “cancer”, “Therapeutics”, “Antineoplastic Agents”, “beverages”, “tea”, “Phytochemicals”, e em português: “bebidas funcionais”, “câncer”, “frutas” e “metástase”, foram selecionados 1.583 artigos que passaram por uma análise qualitativa e foram filtrados 20 artigos que atingiram o objetivo desta revisão. De acordo com as pesquisas realizadas, foi possível concluir que o uso de compostos bioativos extraídos de diversas plantas da flora brasileira, tem potencial benéfico no combate ao CA, dentre as classes dos fitoquímicos mais estudados e com comprovação da sua eficácia em diversas linhagens de câncer está os flavonoides (biodisponível em frutas cítricas) e os polifenóis (presente em vegetais como beterraba, batatata e maçã), os tipos de cancro que apresentaram mais estudos publicados foram os de mama e do trato gastrointestinal.

Palavras chaves: Metástases. Neoplasia. Nutrição. região brasileira.

Área Temática: Nutrição

ABSTRACT: Cancer is a malignant disease caused by the disordered proliferation of cells, the different sites where this proliferation occurs characterize the variation of the tumor. Current cancer treatments include surgical intervention, radiation, and the use of chemotherapy drugs, which often kill healthy cells and result in toxicity in patients. For this reason, researchers have been bringing herbal medicines as allies to conventional treatment, in carrying out tests with vegetables from Brazil to prove their therapeutic efficacy. In this review, the latest findings in this regard have been gathered and the most recent research on the use of herbal medicines to aid in the treatment of cancer is briefly discussed. The review brought together articles, from the electronic database National Library of Medicine - PUBMED, in depth regarding the mechanisms of action of these herbal medicines and how they act on cancer cells, using the descriptors in English: “fruits”, “cancer”, “Therapeutics”, “Antineoplastic Agents”, “beverages”, “tea”, “Phytochemicals”, and in Portuguese: “functional drinks”, “cancer”, “fruits” and “metastasis”, 1,583 articles were selected and underwent a qualitative analysis and 20 articles that met the objective of this review were filtered. According to the research carried out, it was possible to conclude that the use of bioactive compounds extracted from various plants of the Brazilian flora, has beneficial potential in combating CA, among the classes of the most studied phytochemicals and with proof of their effectiveness in several cancer lineages. There are flavonoids (bioavailable in citrus fruits) and polyphenols (present in vegetables such as beets, potatoes and apples), the types of cancer that had the most published studies, they were those of the breast and the gastrointestinal tract .

Keywords: Metastases. Neoplasia. Nutrition. Brazilian region.

¹Universidade Federal de Pernambuco - CAV Recife, Pernambuco.

² Universidade Federal de Pernambuco - CAV, Recife, Pernambuco;

³ Universidade Federal de Pernambuco - CAV, Recife, Pernambuco;

INTRODUÇÃO

O câncer (CA) é o principal problema de saúde pública no mundo, sendo uma doença maligna causada pela multiplicação desordenada de células mutantes. Existem mais de 200 tipos, sendo o CA de mama feminino o mais incidente no mundo, com 2,3 milhões (11,7%) de casos novos, seguido pelo CA de pulmão, com 2,2 milhões (11,4%); colorretal, com 1,9 milhão (10,0%); próstata, com 1,4 milhão (7,3%); e pele não melanoma, com 1,2 milhão (6,2%) de casos novos. (BRASIL. Ministério da Saúde). Seu tratamento ocorre, principalmente, através de cirurgia, quimioterapia ou radioterapia, de forma isolada ou combinada. Alguns pacientes recorrem à medicina alternativa, incluindo ervas medicinais, para tratar o CA, em vez do tratamento convencional ou além deste, isso pode melhorar de maneira considerável a qualidade de vida do paciente e ajudá-lo a superar os efeitos colaterais dos tratamentos. Esses vegetais possuem compostos bioativos (CB) que possuem efeitos no metabolismo das células cancerígenas, através de ação antioxidante e/ou pela conversão de substâncias potencialmente tóxicas em outras não perigosas (HASENCLEVER, 2017). Com isso, esses CB podem ser utilizados em bebidas funcionais, produzidas a partir de fórmulas desenvolvidas para a obtenção de benefícios específicos (SHARMA, 2021). O objetivo deste trabalho foi identificar, através de revisão de literatura, os compostos bioativos encontrados em vegetais da flora brasileira, destacando os mais comuns no Nordeste e avaliar sua eficácia terapêutica anticâncer.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, onde foi realizada buscas na base de dados eletrônico National Library of Medicine - PUBMED, utilizando os diferentes descritores em inglês: “*fruits*”, “*cancer*”, “*Therapeutics*”, “*Antineoplastic Agents*”, “*beverages*”, “*tea*”, “*Phytochemicals*”, e em português: “*bebidas funcionais*”, “*câncer*”, “*frutas*” e “*metástase*”, onde foram feitas diferentes combinações com esses descritores com o uso da expressão “AND”. Foram incluídos trabalhos publicados entre os anos de 2019 até 2023 nos idiomas inglês e português, as buscas foram realizadas entre o período de setembro-outubro/2023. Após a seleção dos trabalhos, foi realizada uma avaliação qualitativa e foram escolhidos apenas aqueles que convergiram com a temática abordada nesta revisão.

A análise qualitativa foi feita levando em consideração a temática abordada no artigo, a exposição da metodologia e principais resultados abordados e se comprovaram a eficácia do fitoquímico contra a linhagem de câncer estudada, tipo de publicação, como também o

tipo de espécie que foi feito o estudo, selecionando aquelas que apresentavam registros no Nordeste. Foram excluídos: revisões literárias, duplicatas, trabalhos que utilizavam outras partes dos vegetais que não fosse os frutos como material de análise, apresentavam uma metodologia pouco detalhada e/ou resultados e discussões não foram bem descritos, foram publicados antes de 2019 e estavam em outro idioma que não fosse em inglês ou português. O herbário virtual da Re flora - Flora e Funga do Brasil, site que registra dados sobre a biodiversidade brasileira, foi utilizado como fonte de referência para filtrar se existia registro das espécies na região brasileira.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando os descritores e sua combinação no banco de dados da Pubmed foram encontrados 1.583 artigos que tiveram seus resumos lidos e após análise qualitativa foram filtrados 20 artigos que foram lidos na íntegra conforme Tabela 1. Sendo extraídas as principais informações. Foram considerados os estudos que preenchessem os seguintes critérios: relacionasse os compostos extraídos de vegetais comuns no Nordeste brasileiro e seu mecanismo de ação no CA.

Tabela 1: Fichamento dos estudos filtrados e adicionados à revisão.

| AUTORES | CÂNCER ESTUDADO | VEGETAL / PARTE | COMPOSTO(S) ENCONTRADO(S) |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------|---|
| Cheshomi et al., (2022) | Estômago | Romã | Ácido elágico (EA) |
| Grabarska et al. (2020) | Laringe | Angelica | Cumarinas |
| Hsieh et al. (2022) | Oral | Soja | Bromelaína e termolisina |
| Hussein et al. (2022) | Fígado | Romã | Punicalagina |
| Jiang et al. (2020) | Osteossarcoma | Uva | Flavonoides |
| Kowalczewski et al. (2023) | Sistema digestivo | Batata | Polifenóis |
| Li et al. (2021) | Ovário | Jambolão | Quercetina, ácido gálico e ácido oleanólico |
| Li et al. (2021) | Mama | Maçã | Polifenóis |
| Maugeri et al. (2022) | Fígado | Bergamota | Flavonoides |
| Maugeri et al. (2022) | Sangue | Bergamota | Flavonoides |
| Mortada et al. (2020) | Bexiga | Romã | Flavonoides |
| Moghadam et al. (2021) | Fígado | Amora | Resveratrol e ácido gálico |
| Piasna-Stupecka et al. (2023) | Mama | Beterraba | Polifenóis |
| Prasad et al. (2020) | Mama | Graviola | Flavonoides e terpenóides |
| Pungpuag et al. (2023) | Leucemia | Couve chinesa | Glucosinolatos e isotiocianatos |
| Singh et al. (2023) | Próstata | Uva e Frutas cítricas | Flavonoides |
| Souza et al. (2019) | Ovário | Murici e Taperebá | Carotenoides |
| Srinivasa et al. (2022) | Mama | Gamelina | Óxidos de manganês |
| Tian et al. (2020) | Cólon | Uva | Flavonoides |
| Vetrichelvan et al. (2021) | Próstata | Toranja | Bergamotina |

Fonte: Própria.

Dentre os trabalhos selecionados foram encontrados estudos publicados com os seguintes vegetais: toranja, romã, graviola, bergamota, uva, morango, beterraba, murici,

couve chinesa, batata, soja, Jambolão, amora, maçã, murici, taperebá, gamelina, angélica e *Cyperus rotundus* L. Nos dados coletados foram encontrados registros de estudos em diferentes tipos de CA: próstata, fígado, bexiga, mama, pulmão, gástrico, S. digestivo, oral, colorretal, ósseo, ovário, leucemia, laringe e pâncreas. Em sua grande maioria, os estudos foram realizados *in vitro*, ou seja, são utilizadas as linhagens celulares correspondentes ao tipo de CA em análise. A flora da região Nordeste é bastante diversificada, com ecossistemas como a Mata Atlântica, a Caatinga, o Cerrado, as Restingas, dentre outros. Analisar os mecanismos de ação dos compostos extraídos desses vegetais é um caminho para que as bebidas funcionais possam ser utilizadas como vias terapêuticas para o tratamento alternativo dos mais variados tipos de CA.

Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular é considerado a principal patologia relacionada ao fígado e consiste no CA nos hepatócitos. Estudos *in vitro* verificaram a ação anticâncer de compostos bioativos extraídos de frutas. Moghadam et al. (2021) analisaram a ação do resveratrol e ácido gálico extraídos da Amora (*Morus alba*) e verificaram que esses compostos possuem atividade antiproliferativa e anti-telomerase contra células da linhagem HepG2 devido ao encurtamento progressivo dos telômeros na divisão celular ocasionado pela inibição da telomerase, desencadeando a apoptose em vários tipos de células pela fragmentação do DNA internucleossômico. Maugeri et al. (2022), analisaram os flavonoides obtidos da Bergamota (*Citrus bergamia*) e descobriram que eles agem nas vias p53, - foi investigado o efeito modulador do suco de bergamota na enzima SIRT2, quantificando os níveis da proteína p53 acetilada, um substrato da SIRT2. à concentração de 1 mg/mL por 24 h não houve alterações nos níveis de p53 acetilado. Entretanto, 2,5 e 5 mg/mL do suco aumentaram significativamente a acetilação do p53 que desempenha um papel central na resposta celular, o que inclui a parada do ciclo celular permitindo o reparo do dano no DNA, ou a indução da morte celular; p21, - codifica uma quinase inibidora dependente de ciclina - Cdk que atua na regulação do ciclo celular; e NF-κB (complexo proteico que desempenha funções como fator de transcrição). Enquanto isso, Hussein, et al. (2022), com estudo *in vivo*, em ratos onde foi constatado uma redução dos nódulos hepatócitos, observaram que a punicalagina obtida da Romã (*Punica granatum*), reduziu a multiplicidade nodular em comparação com o grupo controle, agindo na expressão de genes relacionados à apoptose e regulam negativamente a expressão de miR-21.

Câncer de Próstata

O CA de próstata acomete homens e trata-se de uma alteração na glândula prostática, responsável pela produção do sêmen. No Brasil é o 2º tipo de cancro mais comum entre os homens, estatísticas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam cerca de 71 mil novos casos diagnosticados em 2023. Vetrichelvan et al. (2021) analisaram, *in vitro*, a ação da bergamotina, obtida da Toranja (*Citrus × paradisi*), e concluíram que é um inibidor do CYP3A5, principal forma extra-hepática do P450 expressa tanto na próstata normal quanto no CA de próstata, essa inibição pode bloquear a sinalização do receptor androgênico, fundamental para o crescimento das células tumorais. Nas linhagens celulares MDAC azb e LNCaP, foi perceptível a ação da bergamotina por meio da produção de antígeno específico da próstata e o bloqueio do ciclo celular; clivagem do fator indicativo de apoptose, bloqueio da expressão e ativação do receptor andrógeno, e acúmulo de células em Go/G1 causando parada do ciclo celular e posteriormente o processo de apoptose. Por fim, Singh et al. (2023), observaram o efeito dependente da concentração de narirutina em células PC-3 utilizando ensaios SRB NRU e MTT, a partir disso concluiu-se que os flavonoides obtidos da uva e frutas cítricas, induziu a redução da viabilidade das células, levando à parada de fase em Go/G1 no ciclo celular, reduziu o processo proliferativo; como também se ligam às ciclinas e CDKs que sofrem alteração na sua conformação, resultando na inibição de proteínas específicas e aumentando a geração de espécies reativas de oxigênio - ROS que levam à morte celular; atuando, ainda, na regulação negativa das hialuronidase.

Câncer de Bexiga

Diferentemente do CA de próstata, o CA da bexiga é diagnosticado com mais facilidade, visto que nos exames de imagens são de fácil detecção, é um tipo de doença que acomete tanto homens quanto mulheres e sua maior incidência está relacionada com idade. Mortada et al. (2020) verificaram, *in vitro*, que os flavonoides, extraídos da romã (*Punica granatum*), diminuíram a inibição da via p53 (defeito molecular comumente observado), modularam a ação das atividades da ciclooxigenase e da lipoxigenase, corrigiram a expressão de citocinas pró-inflamatórias, IL-6 e TNF-1 onde no estudo o RNA total foi isolado e purificado de tecidos da bexiga urinária usando kits de extração, no grupo induzido por câncer, os valores de quantificação relativas dos genes IL-6, TNF- α , HIF e TP53 foram estatisticamente elevados em comparação aos do grupo normal, e apoiaram a apoptose através da redução do gene supressor de tumor p5.

Câncer de Mama

O câncer de mama é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre a população feminina em todo o mundo. A incidência do câncer de mama difere consideravelmente em todo o mundo (BUTTI, R. et al, 2018) . Piasna-Słupecka et al. (2023), verificaram, *in vitro*, que os polifenóis da beterraba levaram a uma inibição da proliferação das linhagens celulares de câncer MCF-7 (27,38% em 24 h, 30,58% em 48 h e 63,45% em 72 h) e MDA-MB-231 (4,76% em 24 h , 9,11% em 48 h e 13,19% em 72 h) ambos os tipos de sucos feitos de brotos jovens e de beterraba em plena maturidade foram capazes de inativar a proteína BCL-2 nas linhagens celulares e também aumentaram a expressão de proteínas envolvidas no processo de morte celular: citocromo c, caspase 8 e 7, PARP clivada, p38 e entre outras. Enquanto Li et al. (2021), observaram que os polifenóis obtidos da maçã levaram à diminuição da viabilidade da célula e aumento dos níveis de ROS, controle do ciclo celular e parada na fase G₁, apoptose Em nosso estudo, os efeitos apoptóticos dos extratos da casca e da polpa da maçã em células MDA-MB-231 ,foram observadas em uma maneira dependente da concentração pela anexina V/PI ensaio de dupla coloração, onde o extrato polifenólico de casca de maçã causou um maior início e estágios finais da apoptose do que os extratos da polpa , regulação da expressão de p-p53 e p21 e regulando negativamente a expressão de Ciclina D₁ e PCNA, atenuação da ação das caspases 3 e 9, regulação do Bcl-2 e liberação do citocromo C e entre outros mecanismos de ação.

Câncer de Estômago

O número estimado de casos novos de CA de estômago para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 21.480 casos, correspondendo ao risco estimado de 9,94 casos por 100 mil habitantes, esse CA estômago ocupa a 5ª posição entre os tipos mais frequentes, na Região Nordeste (12,17 por 100 mil), ocupa o 3º lugar. Cheshomi et al., (2022), observaram que o ácido elágico (EA), obtido da romã, apresentaram efeito inibitório na migração celular, diminuíram os níveis de MMP-2/-9, regularam a expressão dos genes BAX e APAF 1 que consequentemente, provocaram a ação da apoptose onde a atividade pró-apoptótica do EA foi investigada usando o “Kit de detecção de apoptose FITC Anexina V com PI” via citometria de fluxo que verificou que o ácido elágico e a cisplatina poderiam induzir apoptose . Kowalczewski et al., (2023) constataram que os polifenóis oriundos da batata (*Solanum tuberosum*) , foram tratados em meio de cultura 24 horas foram com potencial citotóxico de glicoalcalóides (GAs) (1-20 μM), ácidos fenólicos (PAs) (10-200 μM) por 48 h

, o experimento provou que os GAs exibem citotoxicidade dependente da concentração contra células cancerígenas gástricas e são promotores da saúde incluindo citotoxicidade para câncer gástrico em células AGS e Hs746T .

Câncer Colorretal

O câncer colorretal é o terceiro câncer mais comumente diagnosticado em homens e o segundo em mulheres em todo o mundo . É diagnosticado com mais frequência em países mais desenvolvidos do que em países menos desenvolvidos (YU, H. 2020) . Maugeri et al. (2022), constataram que os flavonóides, obtidos da bergamota (*Citrus bergamia*) inibiram o crescimento de células HT-29, através do aumento da produção de ROS que levam à diminuição do potencial da membrana mitocondrial e dano oxidativo ao DNA; a inibição das vias MAPKs e a modulação de algumas proteínas envolvidas no ciclo celular ocorreram em baixas concentrações. Enquanto Kowalczewski et al., (2023) constataram que os glicoalcalóides oriundos da batata (*Solanum tuberosum*), solanina e a chaconina, exibiram citotoxicidade dependente da concentração, contra células HT-29 exibindo efeito citotóxico.

Câncer de Ovário

O CA de ovário é a 2^a neoplasia ginecológica mais comum, atrás apenas do CA do colo do útero e é o mais letal entre os CA ginecológicos. Fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de CA estão relacionados com o histórico familiar, endometriose, obesidade e menopausa, enquanto em estágios avançados é preciso que haja a retirada dos tumores visíveis. Li et al. (2021), estudaram nove fitoquímicos obtidos do Jambolão (*Syzygium cumini*) e analisaram quanto ao seu potencial anticancerígeno na linhagem celular PA-1, desses apenas a quercetina, ácido gálico e ácido oleanólico apresentaram atividade antiproliferativa significativa e ação citotóxica em células do CA de ovário. Souza et al., (2019), extraíram carotenoides do Murici (*Byrsonima crassifolia*) e Taperebá (*Spondias mombin*) e constataram que houve menor viabilidade celular após 24h e aumento dos percentuais de células na fase Go/G1 o que indica uma parada no ciclo celular e uma diminuição nas fases S e G2 em células A2780; as linhagens tumorais metastática que foram tratadas com o extrato, obtiveram uma diminuição de 18% na viabilidade celular. Além disso, foi constatado que a luteína e o β -caroteno, inibem a proliferação na fase Go/G1, apresentando uma alta capacidade de modulação do ciclo celular, sendo esses compostos encontrados principalmente nos frutos do Murici e Taperebá.

Câncer de Laringe

O CA de laringe é um tumor maligno que pode surgir em qualquer parte do órgão, porém mais de 60% surgem na glote, sendo o carcinoma das células escamosas o de maior ocorrência, com predominância entre os 50 e 70 anos de idade. Grabarska et al. (2020), analisaram, *in vitro*, a ação das cumarinas extraídas da Angélica - *Angelica archangelica* L., dentre elas a imperatorina apresentou o maior efeito inibidor contra as linhagens do cancro de laringe. Nesse estudo, também foi observado que esses compostos levaram à morte celular apoptótica, aumentando a forma ativa das caspase-3, causando uma diminuição nos níveis de procaspase-3, indução da parada do ciclo celular na fase G₁, modulação na expressão de genes: TP53, CDKN1A e CCND1, que codificam proteínas reguladoras do ciclo celular.

Câncer de Boca

O câncer oral (CO) é uma doença maligna incomum nos países ocidentais, sendo um dos cânceres mais comuns em algumas áreas de alto risco do mundo. É um tipo de câncer amplamente evitável, já que há diferentes fatores de risco identificados, tais como o consumo de tabaco e o consumo de álcool são comportamentos que aumentam a probabilidade da doença (ABATI, S. et al, 2020) . Hsieh et al., (2022) observaram que os peptídeos hidrolíticos, obtidos da Soja (*Glycine max*) induziram parada no ciclo celular na fase S das células HSC-3, através de uma via independente da expressão das proteínas p21 e p27; os resultados sugerem que a modulação no ciclo celular está relacionada na diminuição na expressão da proteína ciclina E, A ou CDK2; induziram, ainda, a apoptose delas, regulando negativamente a expressão de Bcl-2, PARP, caspase 3 e caspase 9, mas regulando positivamente a expressão de p53 e caspase 3 clivada. As linhagens celulares também mostraram uma despolarização das mitocôndrias após o período de incubação com o isolado protéico de soja de maneira dependente da dose, sendo esse um sinal positivo que sinaliza uma condição de morte celular.

Câncer no Sangue

Na leucemia, uma célula sanguínea que ainda não atingiu a maturidade sofre uma mutação genética que a transforma em uma célula cancerosa, que posteriormente continua se proliferando. Maugeri et al., (2022) observaram, *in vitro*, que os flavonoides obtidos da bergamota, possuem efeito anti-leucêmico, pela alta acetilação do p53, levando à uma maior atividade e consequentemente à inibição da SIRT2; a ativação das caspase-3 e a PARP

ocorreu pela clivagem das caspases 8 e 9, desencadeando dessa forma a apoptose. Já Pungpuag et al., (2023), também analisando os flavonoides da couve (*Brassica campestris L*) através de seu mecanismos de ação: suco de couve fresco e o suco de couve cozido no vapor apresenta potencial anti leucêmico, diminuindo a viabilidade das células U937 de uma maneira dependente da concentração e do tempo, interrompendo a proliferação celular e causando a morte celular; foi constatado um aumento significativo na população celular em G₁ se comparado com o grupo controle, indicando uma influência na parada do ciclo celular nessa fase; além de ser comprovado um aumento na quantidade de caspase-3 clivada, enquanto as quantidades de Bcl-2 e Bax não foram alteradas.

Câncer nos Ossos

Os osteossarcomas são derivados de células mesenquimais primitivas e representam cerca de 56% dos sarcomas ósseos, é um tumor maligno mais comum na infância e adolescência que acomete em sua maioria os ossos longos, mas pode aparecer em qualquer outro osso do corpo, comumente tíbia, fêmur e úmero. Jiang et al., (2020), verificaram que a polidatina, obtida da uva, suprimem o crescimento de células do osteossarcoma através da morte celular autofágica, da inibição da proliferação celular, da regulação positiva das caspases 3 e 8, diminui a expressão e a fosforilação de STAT3, sendo esse um modulador autofágico, atuam na regulação positiva da LC3-II e regulação negativa da P62 / SQSTM1, aumentando a expressão de genes ligados a autofagia - BECN1, PI3CK3, ATG12 e ATG14.

CONCLUSÃO

Após esse panorama geral sobre os mecanismos de ação nas vias cancerígenas dos diversos compostos orgânicos estudados, pode-se afirmar que são estudos promissores para o desenvolvimento de bebidas funcionais à base de vegetais. Visto que em sua grande maioria as publicações científicas utilizaram extratos obtidos das frutas, o que torna possível a obtenção de sucos ou infusões desses vegetais.

É válido ressaltar, que se faz necessário mais estudos *in vivo*, em nossa análise foi perceptível uma carência dessas publicações científica, um fator que pode ser explicado para essa limitação é que as vias alternativas para o tratamento do CA ainda é recente, se comparado com a principal forma de tratamento que é com o uso de quimioterápicos e radioterapia. Em paralelo a isso, o número de diagnósticos vem aumentando e é de caráter urgente garantir o acesso a um tratamento menos danoso ao organismo dos pacientes.

Com isso, o uso de compostos bioativos extraídos de plantas da flora brasileira, tem potencial benéfico no combate ao CA, sendo necessário aprofundamento para a comprovação de sua eficácia e segurança.

REFERÊNCIAS

ABATI, S. et al. Oral cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 24, p. 9160, 2020.

AL ALAWI, R. et al. Antifibrotic and tumor microenvironment modulating effect of date palm fruit (*Phoenix dactylifera* L.) extracts in pancreatic cancer. **Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 121, n. 109522, p. 109522, 2020.

BHAT, A. et al. *Syzygium cumini* (jamun) fruit-extracted phytochemicals exert anti-proliferative effect on ovarian cancer cells. **Journal of cancer research and therapeutics**, v. 17, n. 6, p. 1547, 2021.

BUTTI, R. et al. Receptor tyrosine kinases (RTKs) in breast cancer: signaling, therapeutic implications and challenges *Molecular cancer*, v. 17, n. 1, 2018.

CHAVES, F. M. et al. Pomegranate juice and peel extracts are able to inhibit proliferation, migration and colony formation of prostate cancer cell lines and modulate the akt/mTOR/S6K signaling pathway. **Plant foods for human nutrition**, v. 75, n. 1, p. 54-62, 2020.

CHESHOMI, H. et al. The effects of ellagic acid and other pomegranate (*Punica granatum* L.) derivatives on human gastric cancer AGS cells. **Human & experimental toxicology**, v. 41, 2022.

DADDIOUAISSA, D. et al. Antiproliferative activity of ionic liquid-graviola fruit extract against human breast cancer (MCF-7) cell lines using flow cytometry techniques. **Journal of ethnopharmacology**, v. 236, p. 466-473, 2019.

DIRETRIZES, P. et al. Câncer de Bexiga - Parte I. Disponível em: <https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/cancer-de-bexiga-parte-i.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2023.

FUKUSHI, Y. et al. Tomato juice consumption could improve breast skin adverse effects of radiotherapy in breast cancer patients. **In vivo**, v. 34, n. 5, p. 3013-3021, 2020.

GRABARSKA, A. et al. Imperatorin as a promising chemotherapeutic agent against human larynx cancer and rhabdomyosarcoma cells. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 2046, 2020.

HESPANHOL, V. P. Tratamento do cancro do pulmão - Decisão baseada na biologia, do gene à histologia. *Revista portuguesa de pneumologia*, v. 14, p. S27-S34, 2008.

HSIEH, C.-H. et al. The hydrolytic peptides of soybean protein induce cell cycle arrest and apoptosis on human oral cancer cell line HSC-3. **Molecules**, v. 27, n. 9, p. 2839, 2022.

HUANG, M. et al. Protective effects of non-extractable phenolics from strawberry against inflammation and colon cancer in vitro. **Food chemistry**, v. 374, n. 131759, p. 131759, 2022.

KOWALCZEWSKI, P. Ł. et al. Bioactive substances of potato juice reveal synergy in cytotoxic activity against cancer cells of the digestive system studied in vitro. **Nutrients**, v. 15, n. 1, p. 114, 2022.

LI, C. X. et al. Differential effects of phenolic extracts from red-fleshed apple peels and flesh induced G₁ cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MDA-MB-231 cells. **Journal of food science**, v. 86, n. 9, p. 4209–4222, 2021.

MA, L.-D. et al. Morinda citrifolia (Noni) juice suppresses A549 human lung cancer cells via inhibiting AKT/nuclear factor- κ B signaling pathway. **Chinese journal of integrative medicine**, v. 27, n. 9, p. 688–695, 2021.

MAUGERI, A. et al. The anticancer effect of a flavonoid-rich extract of bergamot juice in THP-1 cells engages the SIRT₂/AKT/p53 pathway. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 10, p. 2168, 2022.

MOGHADAM, D. et al. Anti-proliferative and anti-telomerase effects of blackberry juice and berry- derived polyphenols on HepG2 liver cancer cells and normal human blood mononuclear cells. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, v. 22, n. 2, p. 395–403, 2022.

MORTADA, W. I. et al. Preventive effect of pomegranate juice against chemically induced bladder cancer: An experimental study. **Heliyon**, v. 6, n. 10, p. e05192, 2020.

NAVARRA, M. et al. A flavonoid-rich extract from bergamot juice prevents carcinogenesis in a genetic model of colorectal cancer, the Pirca rat (F₃₄₄/NTac-Apcam1137). **European journal of nutrition**, v. 59, n. 3, p. 885–894, 2020.

PIASNA-SŁUPECKA, E. et al. Young shoots of red beet and the root at full maturity inhibit proliferation and induce apoptosis in breast cancer cell lines. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 8, p. 6889, 2023.

PUNGPUAG, S. et al. Anti-leukemic effects on a U937 cell line of fresh and steamed Chinese kale juice and their pro-apoptotic effects via a caspase-dependent pathway. **Foods**, v. 12, n. 7, p. 1471, 2023.

RITTER, J.; BIELACK, S. S. Osteosarcoma. **Annals of oncology**, v. 21, p. vii320–vii325, 2010.

SAMUEL, D. et al. Hereditary ovarian carcinoma: Cancer pathogenesis looking beyond BRCA1 and BRCA2. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 539, 2022.

SINGH, S. et al. Narirutin. A flavonoid found in citrus fruits modulates cell cycle phases and inhibits the proliferation of hormone-refractory prostate cancer cells by targeting hyaluronidase. **Food and chemical toxicology**, v. 174, n. 113638, p. 113638, 2023.

VETRICHELVAN, O. et al. Bergamottin a CYP3A inhibitor found in grapefruit juice inhibits prostate cancer cell growth by downregulating androgen receptor signaling and promoting G₀/G₁ cell cycle block and apoptosis. **PloS one**, v. 16, n. 9, 2021.

XU, X.-W. et al. Phytochemical investigation of the fruits of Xanthium strumarium and their cytotoxic activity. **Journal of natural medicines**, v. 76, n. 2, p. 468–475, 2022.

YU, H.; HEMMINKI, K. Genetic epidemiology of colorectal cancer and associated cancers. **Mutagenesis**, v. 35, n. 3, p. 207–219, 2020.