

## Potencial antineoplásico do mastruz: uma revisão integrativa sobre Dysphania ambrosioides no combate ao câncer

Maicon Gabriel Vieira Amorim<sup>1</sup>  Anny Carolinny Tigre Almeida Chaves<sup>2</sup>  Laura Lima Turani<sup>3</sup>  Raphael Ferreira Queiroz<sup>4</sup> 

<sup>1,2</sup>Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – Brasil.

\*Autor de correspondência: [rfqueiroz@uesb.edu.br](mailto:rfqueiroz@uesb.edu.br)

### RESUMO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade global, representando um grande desafio para a ampliação da expectativa de vida. Os agentes antineoplásicos são amplamente utilizados no tratamento da doença, mas sua eficácia pode ser limitada devido à resistência celular e aos efeitos colaterais significativos. Diante disso, a busca por novas abordagens terapêuticas é essencial. Este estudo investigou as evidências científicas sobre o potencial antineoplásico do mastruz (*Dysphania ambrosioides*) como planta medicinal. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática em sete bases de dados, utilizando descritores como "Dysphania ambrosioides", "Chenopodium ambrosioides", "antineoplastic agents", "neoplasm" e "cancer". Foram incluídos artigos publicados na íntegra, sem restrição de período, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os resultados indicaram que o extrato de *D. ambrosioides* inibiu significativamente o crescimento das formas sólida e ascítica do tumor de Ehrlich, bem como de linhagens de células de leucemia humana (HL-60, BALL-1, K562, Nalm6 e RAJI), apresentando um IC50 extremamente baixo (1 µg/ml), em comparação à doxorubicina (IC50 de 13,2 µg/ml), um quimioterápico amplamente utilizado. No entanto, o extrato não demonstrou efeito inibitório sobre células de hepatocarcinoma, carcinoma cervical e leucemia linfoblástica B aguda. Apesar dos achados promissores, são necessários estudos clínicos para validar o potencial terapêutico do *D. ambrosioides* no tratamento do câncer.

### ABSTRACT

Cancer remains one of the leading causes of mortality worldwide, posing a significant challenge to increasing life expectancy. Antineoplastic agents are widely used in cancer treatment; however, their effectiveness is often hindered by cellular resistance and adverse side effects. Therefore, exploring new therapeutic strategies is crucial. This study investigated the scientific evidence regarding the antineoplastic potential of mastruz (*Dysphania ambrosioides*) as a medicinal plant. A systematic review was conducted across seven databases using the descriptors "Dysphania ambrosioides," "Chenopodium ambrosioides," "antineoplastic agents," "neoplasm," and "cancer." Full-text articles were included without time restrictions, in Portuguese, English, and Spanish. The findings revealed that *D. ambrosioides* extract significantly inhibited the growth of both solid and ascitic Ehrlich tumors and human leukemia cell lines (HL-60, BALL-1, K562, Nalm6, and RAJI), displaying an extremely low IC50 (1 µg/ml) compared to doxorubicin (IC50 of 13.2 µg/ml), a commonly used chemotherapeutic drug. However, the extract did not inhibit the growth of hepatocarcinoma, cervical carcinoma, or acute B lymphoblastic leukemia cells. Despite these promising findings, clinical studies are required to validate the therapeutic potential of *D. ambrosioides* in cancer treatment.

### PALAVRAS-CHAVE:

Câncer  
Agentes Antineoplásicos  
Dysphania Ambrosioides  
Terapia Alternativa  
Resistência Tumoral  
Produtos Naturais

### KEYWORDS:

Cancer  
Antineoplastic Agents  
Dysphania Ambrosioides  
Alternative Therapy  
Tumor Resistance  
Natural Products

## Introdução

O câncer é uma das principais causas de óbito e representa um grande obstáculo para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo<sup>1</sup>. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a primeira ou segunda principal causa de morte antes dos 70 anos na maioria dos países<sup>2</sup>. No que se refere ao Brasil, estima-se para o ano de 2023 que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer, 483 mil se excluídos os casos de câncer de pele não melanoma<sup>3</sup>. Para Wild, Weiderpass e Stewart (2020)<sup>4</sup>, a incidência e a mortalidade pela doença, de forma geral, estão aumentando rapidamente, o que é reflexo do envelhecimento e crescimento populacional, bem como das mudanças sociais, econômicas e de estilo de vida advindas da globalização. Tais mudanças alteraram a mobilidade, recreação, dieta e exposição a poluentes ambientais, elevando os fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias. Como afirmam Almeida e colaboradores (2005)<sup>5</sup>, os agentes antineoplásicos são amplamente utilizados na abordagem terapêutica do câncer, sendo considerados uma das principais opções de tratamento. Todavia, devido a toxicidades dos quimioterápicos e a quimiorresistência, a necessidade de novos tratamentos contra as neoplasias é evidente, especialmente considerando a diversidade de tipos de câncer, a resistência a tratamentos convencionais e os efeitos colaterais dos medicamentos disponíveis.

Na busca de novos fármacos para ampliação do arsenal terapêutico contra as neoplasias, a investigação de plantas medicinais tem-se revelado de fundamental importância. Conforme observado por Mann (2002)<sup>6</sup>, os nativos americanos utilizavam extratos das raízes da mandrágora americana (*Podophyllum peltatum*) como um tratamento eficaz para câncer de pele e verrugas venéreas. Posteriormente, o principal componente ativo, a podofilotoxina, foi o precursor de uma classe de agentes anticancerígenos conhecidos como podofilinas, que incluem o etoposido e o teniposido. De forma semelhante, em 1958, descobriu-se que os principais constituintes da planta conhecida como vinca (*Catharanthus roseus*), a vinblastina e vincristina, apresentavam potentes propriedades citotóxicas, e foram utilizados com sucesso no tratamento de leucemia infantil, teratoma testicular, doença de Hodgkin e

outros tipos de câncer. Atualmente, outros análogos estruturais como a vinorelbina e a vindesina também são utilizados clinicamente.

Como destacado por Zubrod (1984)<sup>7</sup>, esses achados inspirados na medicina popular motivaram o National Cancer Institute (NCI) a estabelecer um extenso programa de triagem de agentes antineoplásicos na década de 1960. Aproximadamente 35.000 amostras de espécimes vegetais foram avaliadas, predominantemente contra linhagens celulares de leucemia murina. Dentre os resultados obtidos, destaca-se a descoberta do paclitaxel, obtido da casca da árvore do teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*). Conforme apontado por Toogood (2002)<sup>8</sup>, esse fármaco exibiu notável êxito terapêutico e econômico, gerando uma receita de 1,6 bilhões de dólares apenas no ano de 2000.

Vale ressaltar que a relevância dos compostos de origem natural não se restringe ao âmbito histórico, mas também abrange o prático. Nos últimos anos, tem se observado significativo interesse no potencial químico dos derivados naturais, tendo em vista que aproximadamente metade dos fármacos empregados no tratamento de neoplasias são substâncias de origem natural ou seus análogos semissintéticos<sup>6</sup>.

Embora a biodiversidade brasileira ofereça uma grande variedade de espécies para a pesquisa com plantas medicinais, esse potencial ainda é pouco explorado. De acordo com Calixto (2003)<sup>9</sup>, o Brasil dispõe da maior biodiversidade do planeta, cerca de 15 a 20% do total mundial. O país destaca-se ainda mais no tangente às plantas superiores, sobre as quais detém uma parcela de 24% da biodiversidade. T tamanha variedade de espécies vegetais pode ser utilizada na atenção à saúde como plantas medicinais, além de servirem de matéria prima na fabricação de fármacos e medicações fitoterápicas. Contudo, segundo Guerra e Nodari (2001)<sup>10</sup>, somente 8% de mais de 55.000 espécies vegetais catalogadas foram exploradas para pesquisas de compostos bioativos e 1.100 analisadas em suas propriedades medicinais.

A fim de expandir a pesquisa clínica e o ensino acerca das plantas medicinais, o Ministério da Saúde, no mês de fevereiro de 2009 publicou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS). São mencionadas nesta lista plantas medicinais com embasamento

etnobotânico e validação científica, capazes de formar produtos de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>11</sup>.

Dentre as espécies elencadas na RENISUS, a *Dysphania ambrosioides*, conhecida popularmente como “Mastruz” ou “Erva-de-Santa-Maria” destaca-se pelo seu uso extremamente difundido, situando-se entre os levantamentos da OMS como uma das plantas mais utilizadas na medicina tradicional no mundo<sup>12</sup>. O mastruz é utilizado na medicina popular em quase todas as regiões do Brasil. Suas folhas são usadas no tratamento de verminoses, contusões, cialgias, diabetes, hipercolesterolemia, distúrbios gastrointestinais, respiratórios, vasculares, reumatológicos, neurológicos e da pele, além de possuírem efeitos sedativos, antipiréticos, anti-inflamatórios, antimicrobianos, hemostáticos, antiespasmódicos, laxativos, digestivos e antitumorais<sup>13-17</sup>.

O efeito antitumoral foi testado a partir da inibição do crescimento de diversas linhagens de células tumorais, e é tão significativo *in vitro*, que a planta é uma forte candidata para o tratamento do câncer<sup>18</sup>. Haja vista a necessidade de novos fármacos antitumorais, e uso difundido de *D. ambrosioides* como planta medicinal, o objetivo do presente estudo foi, portanto, identificar evidências científicas acerca do efeito antineoplásico do mastruz.

## **Metodologia**

Trata-se de uma pesquisa de natureza básica, pois possui o objetivo de aprimorar o conhecimento científico, sem uma aplicação prática prevista<sup>19</sup>, e de abordagem qualitativa. Quanto aos objetivos, classifica-se como descritiva, pois busca descrever os fatos e fenômenos de uma dada conjuntura<sup>20</sup>. Quanto aos procedimentos, classifica-se como pesquisa bibliográfica, do tipo revisão integrativa da literatura, que permite a síntese do conhecimento adquirido a partir de diferentes fontes e estudos, possibilitando uma compreensão mais completa e aplicável sobre o assunto em questão<sup>21</sup>.

De acordo com Souza, Silva e Carvalho (2010)<sup>21</sup>, a revisão integrativa é composta por seis etapas. A primeira etapa consiste na elaboração da questão de pesquisa, que neste caso foi: “Existem evidências científicas de que o mastruz (*D. ambrosioides*) possui ação antitumoral?”.

A segunda etapa consistiu na estruturação do universo bibliográfico, o qual composto pelas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE e Cochrane Library, utilizando Rayyan app<sup>22</sup> para organização dos dados extraídos das bases. A exposição dos registros encontrados em fluxograma PRISMA (do inglês, Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)<sup>23</sup>. Como estratégia de pesquisa, as combinações dos termos de indexação para as palavras-chave dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores de assunto do EMBASE (Emtree) foram: "Dysphania ambrosioides", "Chenopodium ambrosioides", "antineoplastic agents", "neoplasm" e "câncer". Os operadores booleanos ("AND" ou "OR") foram utilizados para restringir a pesquisa. Foram incluídos artigos publicados na íntegra sem restrição de tempo, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos: monografias, revisões de literatura, artigos que abordam apenas a composição química da planta, bem como os que se restringem a discorrer sobre seu uso empírico ou com outras finalidades que não a antitumoral.

Uma vez definido o universo bibliográfico prosseguiu-se para a terceira etapa, que consistiu na coleta de dados. Os dados extraídos incluem: título, autores, ano de publicação, idioma, revista de publicação, parte da planta utilizada, metodologia, amostra, resultados e conclusões.

A quarta fase consistiu na análise crítica dos estudos incluídos, levando em conta a abordagem metodológica de cada um, além de seus respectivos níveis de evidência, conforme descritos por El Dib<sup>24</sup>.

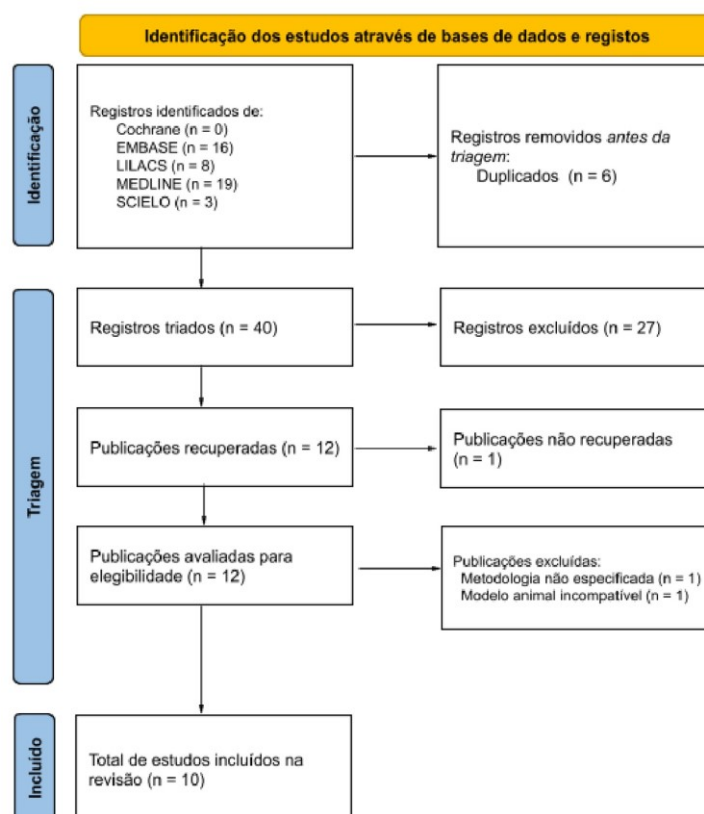
Feito isso, iniciou-se a quinta fase, que corresponde à discussão dos resultados. Nesta etapa, a partir da análise e síntese dos resultados, foram comparados os dados demonstrados na análise dos artigos com os descritos na literatura.

Por fim, a sexta etapa desta revisão consistiu na apresentação da revisão integrativa, de forma clara e completa.

## Resultados e Discussão

Diante da importância de entender a eficácia e segurança no uso de mastruz (*Disphannia ambrosioides*), a busca por evidências científicas evidenciou 46 registros, dos quais, 6 estavam duplicados nas bases de dados. Dessa forma foram triados 40 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 13 artigos foram selecionados nesta etapa. Durante a leitura do texto dos artigos na íntegra, um dos artigos selecionados foi excluído por indisponibilidade do texto, outro por não explicitar a metodologia no corpo do texto e outro por utilizar como modelo animal um crustáceo e generalizar seus achados para células cancerígenas, sem, porém, testar em algum modelo que tivesse qualquer tumor. Foram selecionados, ao todo, 10 artigos, após leitura completa. Os resultados da busca e a descrição da triagem dos dados foram organizados no fluxograma PRISMA<sup>23</sup> (ver Figura 1).

FIGURA 1. FLUXOGRAMA PRISMA (2020).



FONTE: autoria própria (2023).

Os artigos selecionados foram publicados, na grande maioria, em periódicos internacionais e envolveram abordagens *in vitro* e *in vivo* (Tabela 1). O

nível de evidência foi determinado levando em conta o desenho de estudo utilizado em cada artigo. Segundo El Dib<sup>24</sup>, opiniões de especialistas, pesquisas com animais e pesquisas *in vitro*, situam-se no nível VIII de evidência, sendo fundamentais para formular hipóteses que serão posteriormente testadas através da pesquisa clínica. Todos os trabalhos incluídos no presente estudo encontram-se nesse nível de evidência, por se tratarem de pesquisa *in vitro* ou *in vivo*clusão.

**Tabela 1.** Caracterização da Amostra

Nº	Referência	Revista	Idioma	Desenho de estudo	Nível de Evidência
1	Wang, Y. N. et al. (2015)	Trop J Pharm Res	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII
2	Nascimento, F. R.F. et al. (2006)	Life Sciences	Inglês	<i>In vivo</i>	VIII
3	Shameem, S. A. et al. (2019)	Asian J Pharm Clin Res	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII
4	Degenhardt, R. T. et al. (2016)	Revista Brasileira de Farmacognosia	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII
5	Ruffa, M.J. et al. (2002)	Journal of Ethnopharmacology	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII
6	Zohra, T. et al. (2019)	Natural Product Research	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII
7	Li, J. et al. (2022)	Trop J Pharm Res	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII
8	Liang, C. et al. (2017)	JBUON	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII
9	Cruz, G.V.B. et al. (2007)	Journal of Ethnopharmacology	Inglês	<i>In vitro</i>	VII
10	Tauchen, J. et al. (2019)	Natural Product Research	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII
11	Nibret, E.; Wink M. (2011)	Z. Naturforsch	Inglês	<i>In vitro</i>	VIII

FONTE: autoria própria (2023).

A forma farmacêutica utilizada variou entre os estudos dos artigos selecionados, desde a utilização da droga vegetal triturada, até a forma de extração particionada, sendo o óleo essencial das folhas a mais utilizada (ver Quadro 2). As folhas são as partes da planta mais utilizadas tanto como droga vegetal seca triturada, como para obtenção de extratos e óleo essencial. Os

tipos de câncer envolvidos nos estudos foram: câncer de mama, tumor de Ehrlich, câncer de pulmão, de leucemia mieloide, leucemia linfoblástica B aguda, linfoma de Burkitt, carcinoma hepatocelular, carcinoma cervical, câncer colorretal humana e leucemia humana (ver Quadro 2). Ficou evidente que os diferentes tipos de células tumorais apresentam diferentes sensibilidade às doses, sendo que a média da dose com resposta antitumoral foi de 50,75 µg/mL (130-8 µg/mL). Para os estudos in vitro, a dose antitumoral de *D. ambrosioides* foi de 5 mg/Kg do extrato alcoólico (ver Tabela 2).

**Tabela 2.** Parte da Planta, População/Amostra, Desfecho e Referência.

Nº	Parte da Planta	População/Amostra	Desfecho	Referência
1	Óleo essencial extraído por destilação a vapor e seus dois principais componentes, 1-isopropil-4-metilbenzeno e $\alpha$ -terpineno	Linhagem celular de câncer de mama humano (MCF-7)	Na dose de 50µg/ml de óleo essencial, este que se demonstrou mais efetivo que seus principais componentes testados isoladamente, matando as células tumorais quase totalmente.	Wang, Y. N. et al. (2015)
2	Extrato hidroalcoólico das folhas	Camundongos suíços machos albinos com tumor de Erlich sólido e ascítico	O extrato hidroalcoólico na dose de 5 mg/Kg de massa corpórea inibiu significativamente as formas sólida e ascítica do tumor de Ehrlich. Essa inibição foi observada no número de células tumorais ascíticas, no volume ascítico, no tamanho do pé portador do tumor e no peso do pé quando comparado a camundongos controle.	Nascimento, F. R.F. et al. (2006)
3	Óleo essencial extraído das partes aéreas frescas isolados por hidrodestilação	Linhagens celulares de câncer de mama humano (MCF-7) e de carcinoma de pulmão humano (A549)	Inibição do crescimento das células do câncer de pulmão (A549) em torno de 40% a uma concentração de 125 µg/ml, enquanto o crescimento das células de câncer de mama (MCF-7) foram inibidas em torno de 45% na concentração de 31,25 µg/ml.	Shameem, S. A. et al. (2019)
4	Óleo essencial das folhas obtido por destilação a vapor	Células de leucemia mieloide (K562), leucemia linfoblástica B aguda (Nalm6 e B15) e linfoma de Burkitt (RAJI).	O óleo essencial apresentou um IC50 extremamente baixo de 1 µg/ml nas células do linfoma de Burkitt (RAJI), comparado ao IC50 de 13,2 µg/ml da doxorubicina (controle positivo). A fração de diclorometano e o extrato etanólico das folhas também apresentaram valores de IC50 mais baixos que a doxorubicina (62,5 µg/ml)	Degenhardt, R. T. et al. (2016)

			nas células K562, com valores de 34 e 47 µg/ml, respectivamente.	
5	Extrato da planta em pó	Células de carcinoma hepatocelular humano (HB 8065–Hep G2)	Neste estudo, <i>C. ambrosioides</i> na dose 50 µg/ml foi incapaz de inibir o crescimento da linha celular HB 8065 - Hep G2.	Ruffa, M.J. et al. (2002)
6	Folha, caule e raiz, convertidas a pó	Linhagem celular de carcinoma hepático Hep G2 (RBRC-RCB1648).	No caso de extratos de folhas, a atividade antiproliferativa mais alta foi exibida por metanol e acetato de etila com 56 ± 2,5 e 52 ± 1,53% de inibições, respectivamente, na concentração de 20 µg/mL. Os efeitos inibitórios dos extratos de caule e raiz foram moderados.	Zohra, T. et al. (2019)
7	Extrato etanólico de partes aéreas secas	Linhagens celulares de câncer hepático humano (SMMC-7721)	A viabilidade das células diminuiu significativamente em concentrações de tratamento com kaempferitrina de 4 e 8 µg/mL (p <0,05), com IC50 de 0,38 µM.	Li, J. et al. (2022)
8	Extrato de material vegetal seco	Carcinoma da mama (MCF-7), leucemia linfoblástica aguda (BALL-1), carcinoma hepatocelular (Huh-7), carcinoma cervical (HeLa) e linha epitelial mamária não tumorigênica (MCF-10A).	Obteve-se uma citotoxicidade (IC50) do éter de petróleo de <i>C. ambrosioides</i> de 14,45 µg/ml contra a linhagem BALL-1 (leucemia linfoblástica aguda). Ao passo que a toxicidade do extrato nas células mamárias normais só foi atingida na concentração de 51,52 µg/ml. Contra as demais linhagens celulares a concentração necessária para inibir o crescimento celular maligno foi próximo ou superior ao das células normais.	Liang, C. et al. (2017)
9	Material vegetal seco	Linhagens celulares de adenocarcinoma colorretal humano Caco-2 e HT29, e do carcinoma hepatocelular Hep-G2.	Dentre os extratos das dez plantas medicinais estudadas, o resultado mais promissor foi demonstrado pelo extrato de <i>D. ambrosioides</i> . IC50 contra Caco-2, HT-29 e Hep-G2 = 129,2, 69,9 e 130,6 µg/mL, respectivamente.	Tauchen, J. et al. (2019)
10	Partes aéreas moídas e maceradas em MeOH e CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Células de linha celular de leucemia humana (HL-60)	O Extrato metanólico das partes aéreas de <i>D. ambrosioides</i> teve um IC50 de 44,8 µg/mL contra as células HL-60, um dos melhores entre as 30 plantas analisadas.	Nibret, E.; Wink M. (2011)

FONTE: autoria própria (2023).

Um estudo realizado por Nascimento e colaboradores<sup>25</sup> evidenciou que a administração do extrato de *D. ambrosioides* antes ou após a implantação do

tumor inibiu significativamente as formas sólida e ascítica do tumor de Ehrlich. Essa inibição foi observada no volume ascítico total e no número total de células tumorais, no peso dos camundongos e no seu tempo de sobrevivência. Tais achados podem indicar um efeito citotóxico direto de *D. ambrosioides* sobre as células tumorais ou um efeito local indireto, relacionado à ativação de macrófagos e inibição da permeabilidade vascular. Esse mesmo estudo também evidenciou que o tumor de Ehrlich na forma sólida foi significativamente inibido em camundongos tratados com *D. ambrosioides* (5 mg/kg) 48 horas antes ou após 48 horas da implantação do tumor no coxim plantar. Observou-se que o tamanho e o peso dos pés foram significativamente menores quando comparado ao grupo controle, sugerindo que o efeito inibitório está relacionado não apenas com o efeito citotóxico local, mas também com um efeito sistêmico de *D. ambrosioides*<sup>25</sup>.

Foi observado neste estudo que o extrato de *D. ambrosioides* obteve grande citotoxicidade contra diferentes linhagens de células de leucemia humana (HL-60, BALL-1, K562, Nalm6 e RAJI), enquanto apenas contra a linhagem B15, que não se obteve eficácia satisfatória<sup>14,26,27</sup>.

Um estudo *in vitro* realizado por Degenhardt e colaboradores (2016)<sup>14</sup> com células RAJI, linhagem de células do Linfoma de Burkitt, evidenciou que o óleo essencial de *D. ambrosioides* apresentou um índice de inibição de 50% das células RAJI (IC<sub>50</sub>) extremamente baixo de 1 µg/ml, comparado ao IC<sub>50</sub> de 13,2 µg/ml da doxorubicina, uma das drogas tradicionalmente utilizadas nos esquemas quimioterápicos para o tratamento do Linfoma de Burkitt, entre outras neoplasias. Isso sugere que o óleo essencial de *D. ambrosioides* pode ser uma alternativa promissora para o tratamento do Linfoma de Burkitt.

Liang e colaboradores<sup>26</sup> obtiveram uma citotoxicidade (IC<sub>50</sub>) do éter de petróleo de *D. ambrosioides* de 14,45 µg/ml contra a linhagem BALL-1 (leucemia linfoblástica aguda). Ao passo que a toxicidade nas células mamárias normais foi de 51,52 µg/ml. Tal achado evidencia que *D. ambrosioides* tem um potente efeito antitumoral contra BALL-1, com resposta significativa em baixas dosagens.

No estudo realizado por Li e colaboradores<sup>28</sup>, a viabilidade de células de câncer hepático humano (SMMC-7721) diminuiu significativamente em

concentrações de tratamento com kaempferitina, um derivado do óleo essencial de *D. ambrosioides*, nas concentrações de 4 e 8 µg/mL ( $p < 0,05$ ), com IC50 de 0,38 µM.

A revisão dos estudos selecionados evidenciou que *D. ambrosioides* foi incapaz de inibir o crescimento de HB 8065-Hep G2 (carcinoma hepático) e Huh-7 (carcinoma hepatocelular), HeLa (carcinoma cervical) e B15 (leucemia linfoblástica B aguda)<sup>14,26,29</sup>.

O mecanismo exato pelo qual *D. ambrosioides* exerce seus efeitos antitumorais ainda não é conhecido. Todavia, alguns compostos presentes na planta, como flavonoides e terpenos<sup>17</sup>, podem explicar esses resultados. Esses compostos têm sido apontados como antioxidantes<sup>30</sup> e, conseqüentemente, envolvidos em atividades antitumorais. Extratos vegetais contendo princípios antioxidantes demonstraram citotoxicidade em células tumorais e atividade antitumoral em modelos animais<sup>31,32</sup>.

De acordo com um estudo realizado por Cruz e colaboradores<sup>33</sup>, o tratamento com extrato hidroalcolico de folhas secas e moídas *C. ambrosioides* em camundongos foi capaz de aumentar a atividade de macrófagos e também o recrutamento celular para órgãos linfoides secundários. Esta capacidade indica que esse extrato induz uma imunomodulação positiva no organismo o que poderia explicar a atividade antitumoral desta planta.

Foi observado que ao administrar ascaridol, uma das substâncias mais abundantes do óleo essencial de *D. ambrosioides*, pela via oral em camundongos, na dose de 120mg/kg, foi obtida uma concentração sérica de aproximada de 3 µg/ml (HU et al., 2015). Tais resultados apontam a via oral como uma alternativa possivelmente viável para tratamentos baseados em ascaridol.

Existem poucos casos de intoxicação pela planta descritos na literatura. Badinga e colaboradores<sup>34</sup> descreveram dois casos de intoxicação, em uma criança de 10 anos e um lactente de 5 meses, com respectivas repercussões neurológica, levando ao estado de mal epilético; e gastrointestinal, provocando vômitos e diarreias incoercíveis. Em ambos os casos relatados, o desfecho foi desfavorável, resultando em óbito. Além disso, em ambos a planta foi utilizada para tratar febre de origem indeterminada, utilizando-se doses altas e repetidas.

É importante salientar, no entanto, que modelos *in vitro* não conseguem replicar as condições do corpo humano e a interação entre diferentes células e tecidos. E embora os estudos em modelos animais ofereçam uma oportunidade para testar a eficácia e a segurança de uma terapia em um ambiente mais complexo, esses estudos também têm limitações, como a falta de variação genética e a diferença na resposta imunológica em comparação com humanos<sup>35</sup>.

## **Considerações Finais**

Os estudos revisados demonstraram que *D. ambrosioides* tem efeitos antitumorais significativos contra vários tipos de células cancerígenas, com destaque para as células do tumor de Ehrlich, diversas leucemias e o linfoma de Burkitt. Tais achados possibilitam avanço nas pesquisas para estudos pré-clínicos tanto farmacocinéticos como farmacodinâmicos.

Entretanto, estudos futuros são necessários para determinar melhor o potencial antitumoral de *D. ambrosioides* em humanos e elucidar os mecanismos responsáveis por suas propriedades farmacológicas. Ademais, os trabalhos revisados neste estudo não envolveram ensaios toxicológicos em células normais dos tecidos testados, o que requer mais estudos toxicológicos para garantir o uso clínico seguro. Dessa forma, embora a *Dysphania ambrosioides* tenha se demonstrado uma fonte promissora de novos fármacos para o tratamento do câncer, estudos futuros são necessários para endossar as evidências acerca do efeito farmacológico da planta, a fim de que os resultados obtidos possam ser incorporados à prática médica.

## **Referências**

1. Bray F. et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, 2021; 127(16) 3029–30.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region; 2000-2019. Disponível em:

<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghle-leading-causes-of-death>. Acesso em: 2 de jan. de 2023.

3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ; 2023.
4. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. WORLD CANCER REPORT: Cancer research for cancer development. Lyon: IARC; 2020.
5. Almeida VL. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, 2005; 28(1) 118–29.
6. Mann J. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future. *Nature Reviews Cancer*. 2002; 2(2)143–8.
7. Zubrod CG. Origins and development of chemotherapy research at the National Cancer Institute. *Cancer Treat Rep*, 1984; 68, 9–19.
8. Toogood PL. Progress toward the development of agents to modulate the cell cycle. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2002; 6(4) 472–8.
9. Calixto JB. Biodiversidade como fonte de medicamentos. *Ciência e Cultura*, 2003; 55(3) 37–9.
10. Guerra PM, Nodari OR. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. Em: SIMÕES, M. O. et al. (Eds.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3. ed. Florianópolis, SC; 2001.
11. Marmitt DJ. et al. Plantas Medicinais da RENISUS Com Potencial Anti-inflamatório: Revisão Sistemática Em Três Bases de Dados Científicas. *Revista Fitos*, 2015; 9(2).
12. Lorenzi H, Matos FJA. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora; 2002.
13. De Feo V, Senatore F. Medicinal plants and phytotherapy in the Amalfitan Coast, Salerno Province, Campania, Southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology*, 1993; 39(1) 39–51.

14. Degenhardt RT. et al. Characterization and evaluation of the cytotoxic potential of the essential oil of *Chenopodium ambrosioides*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2016; 26(1) 56–61.
15. Di Stasi LC, Hiruma-Lima CA. *Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. 2ª ed. São Paulo: Editora UNESP; 2002.
16. Gadano A. et al. In vitro genotoxic evaluation of the medicinal plant *Chenopodium ambrosioides* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 2002; 81(1), 11–16.
17. Kinupp VF. *Plantas alimentícias não-convencionais da região metropolitana de Porto Alegre, RS*. Porto Alegre, RS: UFRGS; 2007.
18. Efferth T. et al. Activity of ascaridol from the anthelmintic herb *Chenopodium anthelminticum* L. against sensitive and multidrug-resistant tumor cells. *Anticancer research*, 2002; 22(6C) 4221–4.
19. NATIONAL SCIENCE FOUNDATION. *The Third Annual Report of the National Science Foundation*. Washington, D. C.;1953.
20. Triviños ANS. *Introdução à pesquisa em ciências sociais : a pesquisa qualitativa em educação : o positivismo, a fenomenologia, o Marxismo*. [s.l.] Atlas;1987.
21. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 2010; 8(1) 102–6.
22. Ouzzani M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 2016; 5(1) 210.
23. Page MJ. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372(71).
24. El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2007; 6(1) 1–4.
25. Nascimento FRF. et al. Ascitic and solid Ehrlich tumor inhibition by *Chenopodium ambrosioides* L. treatment. *Life Sciences*, 2006; 78(22) 2650–53.

26. Liang C. et al. In vitro anticancer activity and cytotoxicity screening of phytochemical extracts for selected traditional Chinese medicinal plants. *JBUON*, 2017; 22(2) 543–51.
27. Nibret E, Wink M. Trypanocidal and Cytotoxic Effects of Ethiopian Plants. *Z. Naturforschung*, 2011; 66c, 541–6.
28. Li J. et al. Identification of the chemical components of ethanol extract of *Chenopodium ambrosioides* and evaluation of their in vitro antioxidant and anti-tumor activities. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 1967; 21(8) 1689–97.
29. Ruffa M. J. et al. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. *Journal of Ethnopharmacology*, 2002; 79, p. 335–9.
30. Liu RH. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. *The Journal of Nutrition*, 2004; 134(12), 3479S-85S.
31. Li JJ, Oberle LW. Overexpression of Manganese-containing Superoxide Dismutase Confers Resistance to the Cytotoxicity of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and/or Hyperthermia'. *CANCER RESEARCH*, 1997; 57, p. 1991–98.
32. Ruby AJ. et al. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Letters*, 1995; 94(1) 79–83.
33. Cruz GVB. et al. Increase of cellular recruitment, phagocytosis ability and nitric oxide production induced by hydroalcoholic extract from *Chenopodium ambrosioides* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007; 111(1) 148–54.
34. Badinga LPCL. et al. M'khinza-related intoxication: About two observations. *Pan African Medical Journal*, 2018; 31.
35. Saeidnia S, Manayi A, Abdollahi M. From in vitro Experiments to in vivo and Clinical Studies; Pros and Cons. *Current Drug Discovery Technologies*, 2016; 12(4) 218–24.