

# ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DE PLANTAS MEDICINAIS DO CERRADO UTILIZADAS POR PACIENTES NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## *ANTINEOPLASTIC ACTIVITY OF MEDICINAL PLANTS FROM THE CERRADO USED BY PATIENTS IN CANCER TREATMENT: AN INTEGRATIVE REVIEW*

Bruno Pereira Lemos<sup>1</sup>; Josana de Castro Peixoto<sup>1</sup>; Andréia Juliana Rodrigues Caldeira<sup>1</sup>;  
Flávio Monteiro Ayres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiás, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** O uso de plantas medicinais por pacientes em tratamento anticâncer é uma prática comum, visando mitigar os efeitos da doença e da terapia. No entanto, ainda são escassas as informações científicas que validam o uso seguro de plantas medicinais. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa sobre o potencial antineoplásico das plantas do Cerrado, frequentemente utilizadas por pacientes em tratamento anticâncer. **Metodologia:** A seleção das plantas foi baseada em informações obtidas em publicações realizadas em unidades de saúde da associação de combate ao câncer de Goiás (ACCG). Foram identificadas as espécies do Cerrado mencionadas pelos pacientes e, em seguida, realizou-se uma busca nas bases de dados Pubmed, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Scholar para encontrar estudos que avaliassem a atividade antineoplásica dessas plantas. Foram incluídos artigos em português e inglês, sem restrição de ano de publicação, disponibilizados na íntegra e que avaliaram a atividade antineoplásica das plantas. **Resultados:** Um total de 38 espécies foram mencionadas pelos pacientes, das quais 11 são encontradas no Cerrado. A busca bibliográfica resultou na inclusão de 33 artigos. Os estudos *in vitro* foram empregados com maior frequência nas pesquisas (29 artigos). As espécies mais frequentemente estudadas foram araticum (*Annona crassiflora* Mart. - Annonaceae), em 8 artigos, e barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville - Fabaceae), em 7 artigos. **Conclusão:** As plantas do Cerrado listadas apresentam potenciais atividades antineoplásicas. No entanto, ainda é precoce

garantir o uso seguro pela população visto que os estudos, em sua maioria, não avançaram da fase pré-clínica.

**Palavras chave:** Neoplasias; Antineoplásicos; Plantas medicinais.

## Abstract

**Introduction:** The use of medicinal plants by patients undergoing anticancer treatment is a common practice aimed at mitigating the effects of the disease and therapy. However, scientific information validating the safe use of medicinal plants remains scarce. **Objective:** To review the scientific literature to investigate the antineoplastic potential of Cerrado plants, frequently used by patients undergoing anticancer treatment. **Objective:** To verify the possibility of rational design using different models of sanitary appliances in a building potable water system of a multifamily building, using the EPANET 2.2 software. **Methodology:** The selection of plants was based on information obtained from publications in healthcare units associated with the cancer combat association of Goiás (ACCG). Cerrado species mentioned by patients were identified, followed by a search in the Pubmed, Web of Science, Virtual Health Library (BVS), and Google Scholar databases to find studies evaluating the antineoplastic activity of these plants. Articles in Portuguese and English, without publication year restrictions, and that evaluated the antineoplastic activity of the plants in full were included. **Results:** A total of 38 species were mentioned by patients, of which 11 are found in the Cerrado. The bibliographic search resulted in the inclusion of 33 articles. In vitro studies were most frequently employed in 29 articles. The most frequently studied species were araticum (*Annona crassiflora* Mart. - Annonaceae), in 8 articles, and barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville - Fabaceae), in 7 articles. **Conclusion:** The listed Cerrado plants exhibit potential antineoplastic activities. However, it is still premature to ensure their safe use by population since the majority of studies have not advanced beyond the preclinical phase.

**Keywords:** Neoplasms, Antineoplastics, Medicinal Herbs.

Recebido em: 07-08-2023

Publicado em: 24-09-2024

## Autor correspondente

Bruno Pereira Lemos

Endereço: Universidade Estadual de Goiás (UEG), Campus Henrique Santillo-Anápolis  
Br 153, N° 3105, Caixa Postal 459, CEP 75132400 - Anápolis – GO - Brasil

Email: [lemosbruno26@gmail.com](mailto:lemosbruno26@gmail.com)

## 1. Introdução

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado das células, resultante de falhas no mecanismo genético, e continua a ser uma das principais causas de

mortalidade em todo o mundo<sup>1</sup>. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2023)<sup>2</sup>, o câncer de mama feminino é o mais incidente no mundo, com 2,3 milhões casos novos, seguido pelo câncer de pulmão, com 2,2 milhões de casos. No Brasil, o câncer de pele não melanoma é

uma das formas mais comuns, registrando cerca de 220 mil novos casos nas estimativas<sup>2</sup>.

O tratamento da maioria dos casos de câncer envolve uma abordagem combinada de diferentes técnicas, como cirurgia e quimioterapia<sup>3</sup>. A quimioterapia é uma modalidade terapêutica amplamente utilizada na prática clínica, que consiste na administração de medicamentos para combater as células cancerígenas. Dentre as classes de medicamentos mais empregadas nesse procedimento estão os citotóxicos, que abrangem agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos citotóxicos, hormônios, inibidores da proteína quinase, anticorpos monoclonais, e derivados de plantas como alcaloides da vinca, taxanos e camptotecina<sup>4,5</sup>.

Conforme Sabino *et al.* (2015)<sup>6</sup>, um composto citotóxico tem a capacidade de induzir à perda de viabilidade celular, seja por meio da redução da sobrevivência celular ou pela ativação da morte celular programada, conhecida como apoptose, um fenômeno crucial na eficácia da quimioterapia. No entanto, é importante ressaltar que a quimioterapia não é um tratamento totalmente seletivo, pois, ao buscar eliminar o máximo de células tumorais, algumas células saudáveis do organismo também podem ser afetadas pelos seus efeitos<sup>7</sup>.

Nesse contexto, a utilização de plantas medicinais como terapia integrativa ou complementar no tratamento do câncer, com o objetivo de mitigar os sintomas severos da quimioterapia, tem sido adotada por alguns pacientes. Entretanto, é importante salientar que, em muitos casos, essa prática é conduzida de maneira empírica, carecendo de robustas evidências científicas que respaldem sua eficácia e segurança<sup>8,9</sup>.

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 14 de março de 2013, planta medicinal é definida como uma espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos<sup>10</sup>. Aproximadamente 80% da população global faz uso de plantas medicinais nos cuidados de saúde, uma vez que elas representam fontes importantes de substâncias ativas, devido à grande diversidade estrutural de metabólitos que produzem<sup>11,3</sup>. Além disso, o uso de plantas medicinais na arte de curar remonta a tempos antigos, relacionado aos primórdios da medicina e fundamentado no acúmulo de informações por sucessivas gerações<sup>12</sup>.

O Cerrado é um dos biomas brasileiros que cobre cerca de dois milhões de km<sup>2</sup>, correspondendo a aproximadamente 22% do território do país<sup>13</sup>. Conforme Klink e Machado (2005)<sup>14</sup>, como área contínua, o Cerrado abrange os estados brasileiros de Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rondônia, Goiás, Tocantins, Maranhão, Piauí, Bahia, Minas Gerais, São Paulo e o Distrito Federal. Este bioma possui uma vasta diversidade de plantas, resultado do clima seco com chuvas sazonais, representando uma vegetação característica de terras altas em solos profundos e bem drenados<sup>15</sup>. Além disso, uma grande variedade de plantas medicinais deste bioma é utilizada na medicina popular<sup>13</sup>.

Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa foi realizar uma revisão integrativa sobre o potencial antineoplásico das plantas do Cerrado, frequentemente utilizadas por pacientes em tratamento anticâncer.

## 2. Metodologia

Para compor a lista de espécies avaliadas neste estudo, foram revisadas duas

publicações que estudaram o comportamento de pacientes em tratamento quimioterápico nas unidades de saúde da associação de combate ao câncer de Goiás (ACCG), quanto ao consumo de plantas medicinais.

Um dos estudos foi realizado na Unidade Oncológica de Anápolis (UOA), no qual foi realizado um levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da unidade (Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer n. 002/2011)<sup>17</sup>. A segunda produção avaliada foi realizada no Hospital Araújo Jorge, Goiânia (HAJ), intitulada “Plantas medicinais no contexto do tratamento oncológico: Um estudo entre pacientes atendidos no Hospital Araújo Jorge, Goiânia –GO” (Parecer n° 410.771. CAAE 15079813.2.0000.003)<sup>18</sup>.

A partir dos trabalhos, buscou-se selecionar apenas as plantas medicinais que foram indicadas pelos pacientes para tratamento do câncer, em seguida, foi montada uma lista única, reunindo informações taxonômicas sobre as plantas medicinais citadas. Desta lista, selecionamos apenas as plantas que ocorrem no Cerrado, conforme objetivo do estudo. Para identificação das espécies que ocorrem neste bioma e para a confirmação das informações taxonômicas das plantas citadas, foram utilizados os servidores da Flora e Funga do Brasil (2020)<sup>19</sup>.

A pergunta norteadora da pesquisa e a busca bibliográfica foram elaboradas com base na estratégia de PICO, em que “P” corresponde à população ou problema, “I” a intervenção, “C” comparador e “O” ao resultado ou desfecho<sup>22</sup>. A partir dos componentes analisados para compor a pergunta da pesquisa, foi formulado a seguinte questão: “As plantas medicinais do

Cerrado utilizadas por pacientes em tratamento quimioterápico, dos estudos do ACCG, apresentam atividade antineoplásica?” (TABELA 1).

A pesquisa dos artigos foi realizada nas bases de dados Web of Science, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (Medline, Scielo e Lilacs) e no site de buscas do Google Scholar. A pesquisa nas bases de dados foi realizada para identificação das publicações que apresentavam relação com o tema em questão e para responder à pergunta norteadora. Para tanto, foi utilizada a seguinte estratégia de busca aplicada para cada espécie do Cerrado identificada: “nome científico de cada planta” AND “antitumor” OR “cytotoxicity” OR “antiproliferative” OR “anticancer”.

É importante notar que nomes populares diferentes de plantas podem se referir à mesma espécie, assim como diferentes espécies de plantas podem ter o mesmo nome popular<sup>23</sup>, por isso ambos os casos foram considerados na identificação dos estudos pelo nome popular da planta citada.

Foram adotados os seguintes critérios para a seleção dos artigos: artigos com textos disponíveis na íntegra, que apresentavam como contexto avaliar a atividade antineoplásica (seja por meio de atividade citotóxica, antiproliferativa ou antitumoral) das espécies citadas por meio de experimentos (*in silico*, *in vitro*, *in vivo* ou ensaios clínicos), publicações nos idiomas, português e inglês e sem restrição de ano de publicação. Para os critérios de exclusão: artigos repetidos, monografias, teses, livros e revisões. Os artigos incluídos foram utilizados para responder à pergunta norteadora e para a discussão do tema. O fluxograma com os resultados dos estudos encontrados foi elaborado com base no diagrama

*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*<sup>24</sup>.

parte da planta utilizada no experimento e modelo de estudo.

Dos artigos incluídos foram extraídas as seguintes informações: autor e ano de publicação, título do estudo, nome do periódico em que o estudo foi publicado,

**Tabela 1** - Estratégia de PICO para elaboração da pergunta norteadora

Abreviatura/ descrição	Componente da pergunta	
P "pacientes"	Quem foi estudado?	Pacientes em tratamento oncológico que consumiam plantas medicinais para terapia do câncer
I "Intervenção"	O que foi feito?	Verificar se há evidências na literatura que possam indicar a utilização eficaz de plantas do Cerrado no tratamento do câncer
C "Comparador"	Comparação entre os resultados	Estudos que compararam o efeito de plantas do Cerrado com outras terapias antineoplásicas convencionais ou placebo
O "desfecho"	Quais os resultados ou efeitos?	Redução do tamanho do tumor, inibição do crescimento tumoral, ou redução da proliferação celular

Fonte: Adaptado de Toledo, R. C; Do espírito santo, C. A. F; Ayres, F. M (2023).

#### 4. Resultados e Discussão

Na análise dos dois trabalhos realizados nas unidades do ACCG, foi identificado um total de 38 espécies mencionadas pelos pacientes para fins medicinais no tratamento anticâncer (vide o material complementar). No entanto, para corresponder ao objetivo do presente estudo, 11 espécies foram elegíveis, uma vez que ocorrem no bioma Cerrado. Estas espécies foram identificadas com nome científico, gênero, família e Unidade oncológica na qual foi citada (TABELA 2).

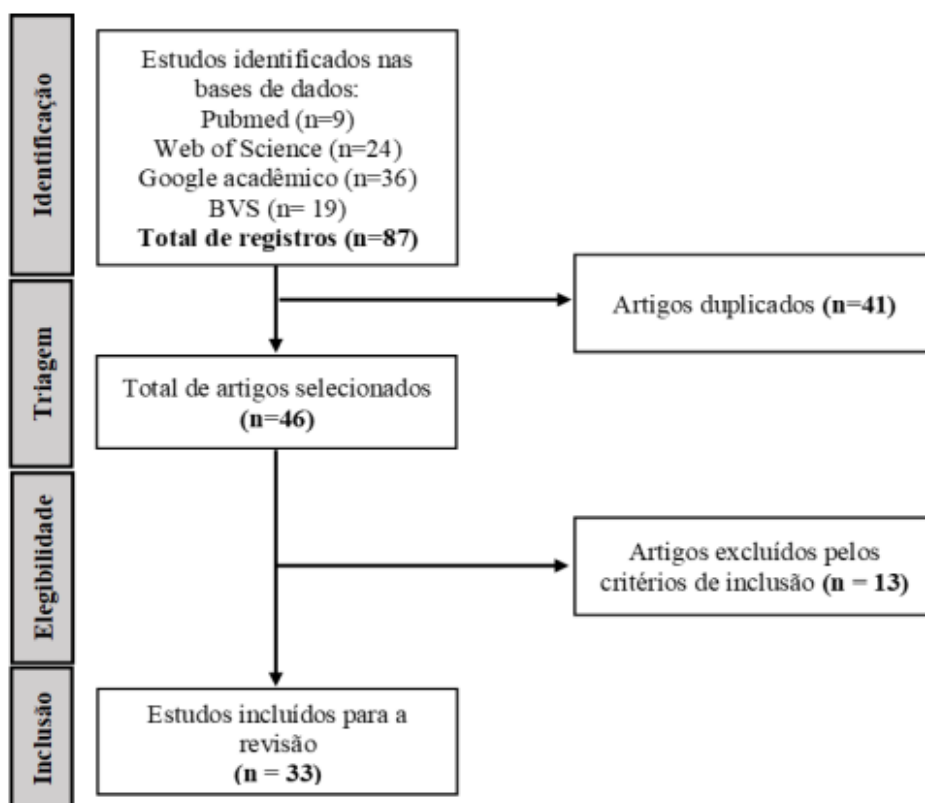
Na pesquisa dos artigos em bases de dados, utilizando a estratégia de busca,

foram selecionados os artigos pelo título e resumo que correspondiam com o tema do estudo, em seguida, foram retirados os artigos duplicados entre bases, depois foram excluídos os artigos, conforme inadequação com os critérios de inclusão. Ao final, foram incluídos 33 artigos que foram lidos minuciosamente para síntese da revisão (Figura 1).

**Tabela 2** - Informações taxonômicas das espécies medicinais do Cerrado selecionadas do estudo com os pacientes do Hospital Araújo Jorge (HAJ) e da Unidade Oncológica de Anápolis (UOA).

Nome popular	Família/ Gênero/ Espécie	Unidade oncológica
	<b>Bixaceae</b>	
Algodão do campo	<i>Cochlospermum regium</i> (Mart. ex Schrank) Pilger	HAJ <sup>18</sup>
	<b>Annonaceae</b>	
Araticum	<i>Annona crassiflora</i> Mart.	UOA <sup>17</sup>
	<b>Fabaceae</b>	
Barbatimão	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville	HAJ <sup>18</sup>
	<b>Bignoniaceae</b>	
Catuaba	<i>Anemopaegma arvense</i> (Vell.) Stellfeld ex de Souza	HAJ <sup>18</sup>
	<b>Malvaceae</b>	
Douradinha	<i>Waltheria communis</i> A.St.-Hil.	HAJ <sup>18</sup>
	<b>Fabaceae</b>	
Jatobá	<i>Hymenaea courbaril</i> L.	HAJ <sup>18</sup> e UOA <sup>17</sup>
	<b>Fabaceae</b>	
Jatobá-do-Cerrado	<i>Hymenaea stigonocarpa</i> Mart. ex Hayne	HAJ <sup>18</sup>
	<b>Apocynaceae</b>	
Mangaba	<i>Hancornia speciosa</i> Gomes	UOA <sup>17</sup>
	<b>Fabaceae</b>	
Copaíba	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.	HAJ <sup>18</sup>
	<b>Fabaceae</b>	
Pé de Perdiz	<i>Croton antisiphiliticus</i> Mart. (Euphorbiaceae)	HAJ <sup>18</sup>
	<b>Euphorbiaceae</b>	
Sangra d'agua	<i>Croton urucurana</i> Baill.	HAJ <sup>18</sup>

Legenda: HAJ: Hospital Araújo Jorge; UOA: Unidade Oncológica de Anápolis.



**Figura 1** - Fluxograma de resultados da busca dos artigos nas bases de dados. Fonte: Autores (2023).

As informações extraídas dos artigos incluídos e organizadas por ordem alfabética do nome popular da planta

medicinal citada são apresentadas na TABELA 3.

**TABELA 3** - Distribuição dos estudos incluídos para discussão do tema onde foram extraídas informações como o título do estudo, parte da planta utilizada, o tipo de estudo aplicado, o periódico em que foi publicado e os autores responsáveis pela pesquisa.

Espécie medicinal	Título do estudo	Parte da planta utilizada no estudo	Modelo de estudo	Periódico	Autor/ ano
algodão-do-campo - <i>Cochlospermum regium</i>	Bioensaio citogenético para a caracterização da mutagenicidade e citotoxicidade da espécie <i>Cochlospermum regium</i>	Raiz	<i>In vitro</i>	Revista Eletrônica da Faculdade e Evangélica de Ceres	Portis <i>et al.</i> (2016) <sup>25</sup>

araticum - <i>Annona crassiflora</i>	Cytotoxic effects of <i>Cochlospermum regium</i> (Mart & Schrank) Pilger aqueous root extract on mammalian cells	Raiz	<i>In vitro</i>	Journal of ethnopharmacology	Ceschini; Campos (2006) <sup>26</sup>
	Assessment of the mutagenic, antimutagenic and cytotoxic activities of ethanolic extract of araticum ( <i>Annona crassiflora</i> Mart. 1841) by micronucleus test in mice.	Folhas	<i>In vivo</i>	Brazilian Journal of Biology	Vilar et al. (2008) <sup>27</sup>
	Cytotoxic activity of Brazilian Cerrado plants used in traditional medicine against cancer cell lines.	Casca da raiz	<i>In vitro</i>	Journal of ethnopharmacology	Mesquita et al. (2009) <sup>28</sup>
	Cytogenotoxic effects of ethanolic extracts of <i>Annona crassiflora</i> (Annonaceae)	Folhas	<i>In vitro</i>	Biologia	Ribeiro et al. (2013) <sup>29</sup>
	<i>In vitro</i> biological screening of the anticholinesterase and antiproliferative activities of medicinal plants belonging to Annonaceae	Semente	<i>In vitro</i>	Brazilian Journal of Medical and Biological Research	Formagio et al. (2015) <sup>30</sup>
Hexane partition from <i>Annona crassiflora</i> Mart. promotes cytotoxicity and apoptosis on human cervical cancer cell lines.	Folha	<i>In vitro; in vivo</i>	Investigational New Drugs	Silva et al. (2019) <sup>31</sup>	



	Antioxidant, antiproliferative and healing properties of araticum ( <i>Annona crassiflora</i> Mart.) peel and seed. Alkaloid and acetogenin-rich fraction from <i>Annona crassiflora</i> fruit peel inhibits proliferation and migration of human liver cancer HepG2 cells.	Fruta e semente	<i>In vitro</i>	Food Research International,	Prado et al. (2020) <sup>32</sup>
	Bioprospecting of natural compounds from Brazilian Cerrado biome plants in human cervical cancer cell lines. Cytotoxic and genotoxic investigation on barbatimão [ <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville, 1910] extract	Folhas	<i>In vitro</i>	PLoS One	Justino et al. (2021) <sup>33</sup>
	<i>Stryphnodendron adstringens</i> ("Barbatimão") leaf fraction: chemical characterization, antioxidant activity, and cytotoxicity towards human breast cancer cell lines.	Folhas	<i>In vitro</i>	International Journal of Molecular Sciences	Rosa et al. (2021) <sup>15</sup>
barbatimão - <i>Stryphnodendron adstringens</i>		Casca do tronco	<i>In vitro</i>	Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences	Vilar et al. (2010) <sup>34</sup>
	Evaluation of <i>In Vitro</i> Antioxidant and Anticancer Properties of the	Folha	<i>In vitro</i>	Applied Biochemistry and Biotechnology	Sabino et al. (2018) <sup>6</sup>
		Casca do tronco	<i>In vitro</i>	International Journal of	Baldivia et al. (2018) <sup>35</sup>

	Aqueous Extract from the Stem Bark of <i>Stryphnodendron adstringens</i> . Proanthocyanidin polymer-rich fraction of <i>Stryphnodendron adstringens</i> promotes <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> cancer cell death via oxidative stress.	Casca do tronco	<i>In vitro e in vivo</i>	Molecular Sciences	Kaplum et al. (2018) <sup>36</sup>
	Absence of cytotoxic and genotoxic effects of the aqueous extract of <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Barbatimão) bark using <i>Allium cepa</i> test. A citotoxicidade do barbatimão ( <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart) Coville)) com o uso dos sistemas <i>Allium cepa</i> e <i>Pisum sativum</i> .	Casca do tronco	<i>In vitro</i>	Biota Amazonia	Reis et al. (2020) <sup>37</sup>
	Effects of <i>Stryphnodendron adstringens</i> extracts on murine 4T1 tumor line. Flavan-3-ol-phenylpropanoid conjugates from <i>Anemopaegma arvense</i> and their antioxidant activities	-	<i>In vitro</i>	Brazilian Journal of Development	Silva et al. (2021) <sup>38</sup>
	Flavan-3-ol-phenylpropanoid conjugates from <i>Anemopaegma arvense</i> and their antioxidant activities	Fruto	<i>In vitro</i>	Bioscience Journal	Melo et al. (2021) <sup>39</sup>
Catuaba - <i>Anemopaegma arvense</i>	Flavan-3-ol-phenylpropanoid conjugates from <i>Anemopaegma arvense</i> and their antioxidant activities	Casca do caule	<i>In vitro</i>	Planta Medica	Tabanca et al. (2007) <sup>40</sup>
Copaíba- <i>Copaifera langsdorffii</i>	Evaluation of native and exotic Brazilian plants	Folhas	<i>In vitro</i>	Journal of Natural	Santos Junior et al. (2010) <sup>41</sup>

	for anticancer activity				Medicines	
Douradinha - <i>Palicourea coriacea</i>	Modulatory effect of <i>Palicourea coriacea</i> (Rubiaceae) against damage induced by doxorubicin in somatic cells of <i>Drosophila melanogaster</i> .	Folhas	<i>In vitro</i>		Genet. Mol. Res	Passos <i>et al.</i> (2020) <sup>42</sup>
	<i>In vitro</i> breast cancer cell lethality of Brazilian plant extracts	Madeira	<i>In vitro</i>		Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences	Suffredini <i>et al.</i> (2007) <sup>43</sup>
Jatobá- <i>Hymenaea courbaril</i>	Caryophyllene oxide, the active compound isolated from leaves of <i>Hymenaea courbaril</i> L. (Fabaceae) with antiproliferative and apoptotic effects on PC-3 androgen-independent prostate cancer cell line.	Folhas	<i>In vitro</i>		Molecules	Delgado <i>et al.</i> (2019) <sup>44</sup>
	Genotoxicity, anti-melanoma and antioxidant activities of <i>Hymenaea courbaril</i> L. seed extract.	Sementes	<i>In vitro</i>		Anais da Academia Brasileira de Ciências	Spera <i>et al.</i> (2019) <sup>45</sup>
	Evaluation of the antitumor and antioxidant	Semente e casca do tronco	<i>In vitro e in vivo</i>		Brazilian Journal of	Jesus Lisboa <i>et al.</i> (2021) <sup>46</sup>

	effects of jatobá ( <i>Hymenaea courbaril</i> ) extracts. Antiproliferative action of aqueous extracts of <i>Hymenaea stigonocarpa</i> Mart.(Fabaceae) on the cell cycle of <i>Allium cepa</i> L.	Ritidoma	<i>In vitro</i>	Development  Anais da Academia Brasileira de Ciências	Lacerda; Malaquias e Peron (2014) <sup>47</sup>
Jatobá-do-Cerrado - <i>Hymenaea stigonocarpa</i>	Antiproliferative effect of the hydroalcoholic extract of <i>Hymenaea stigonocarpa</i> Mart. Ex Hayne (Fabaceae, Caesalpinioideae ) on the meristematic cells of <i>Allium cepa</i> L. roots. Antimitotic and antimutagenic action of the <i>Hymenaea stigonocarpa</i> bark on dividing cells.	Casca do tronco	<i>In vitro</i>	Biotemas	Silva et al. (2015) <sup>48</sup>
	Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of <i>Hancornia speciosa</i> latex in <i>Allium cepa</i> root model	Casca do tronco	<i>In vitro</i>	Brazilian Journal of Biology	Santana et al. (2016) <sup>49</sup>
Mangaba - <i>Hancornia speciosa</i>	Characterization, antioxidant potential and cytotoxic study of mangaba fruits. Antioxidant, Antimicrobial and Cytotoxic Properties as Well as the Phenolic	Látex	<i>In vitro</i>	Brazilian Journal of Biology	Ribeiro et al. (2012) <sup>50</sup>
		Fruto	<i>In vitro</i>	Ciência Rural	Assumpção et al. (2014) <sup>51</sup>
		Folhas	<i>In vitro</i>	PLoS ONE	Santos et al. (2016) <sup>13</sup>

	Content of the Extract from <i>Hancornia speciosa</i> Gomes. Effects of mangaba ( <i>Hancornia speciosa</i> ) fruit extract adsorbed onto PEG microspheres in MCF-7 breast cancer cells co-cultured with blood cells. The epimer of kaurenoic acid from <i>Croton antisiphiliticus</i> is cytotoxic toward B-16 and HeLa tumor cells through apoptosis induction	Frutos	<i>In vitro</i>	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP	Araújo <i>et al.</i> (2019) <sup>52</sup>
Pé-de-Perdiz - <i>Croton antisiphiliticus</i>		Raízes	<i>In vitro</i>	Genetics and Molecular Research	Fernandes <i>et al.</i> (2013) <sup>53</sup>
Sangra d'água - <i>Croton urucurana</i>	Atividade citotóxica do extrato de <i>Croton urucurana</i> Baill contra linhagens de células leucêmicas humanas U937 e THP1.	Casca e entrecasca	<i>In vitro</i>	Ciência e Natura	Vieira <i>et al.</i> (2017) <sup>54</sup>

Quantitativamente, a maioria dos artigos foi publicada nos anos de 2021 (n=5), no entanto, foi observado que a primeira publicação encontrada é do ano de 2006 (Tabela 3). Nesse mesmo ano, foi lançada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada por meio do decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006, que dentre seus objetivos inclui estabelecer diretrizes voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais em nosso país, bem como promover a pesquisa no país<sup>55</sup>.

O tipo de pesquisa mais empregado nos artigos selecionados foi o estudo *in vitro*, mencionado em 29 artigos, o ensaio *in vivo* foi empregado em 1 artigo e 3 estudos realizaram ensaios *in vitro* e *in vivo*. Foi possível observar que vários dos experimentos *in vitro* foram realizados com culturas de células de linhagens tumorais, ou seja, uma estratégia para o descobrimento de compostos com atividade antitumoral<sup>35</sup>. No entanto, a pouca quantidade de estudos *in vivo* e ensaios clínicos é preocupante, visto que

esses ensaios podem elucidar a ação dos componentes da planta em organismos vivos.

As espécies que apresentaram mais estudos quanto à avaliação do potencial antineoplásico foi: araticum (*Annona crassiflora* Mart. - Annonaceae) com 8 estudos, barbatimão (*Stryphonondendron adstringentes* (Mart.) Coville - Fabaceae) com 7 estudos. Entre os estudos incluídos, 4 foram realizados com jatobá (*Hymenaea courbaril* L. - Fabaceae) e 4 estudos com mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes - Apocynaceae). Foram encontrados 3 estudos com jatobá-do-Cerrado (*Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne. - Fabaceae), 1 estudo com douradinha (*Palicourea coriácea* (Cham.) K.Schum. - Rubiaceae) e 2 com algodão-do-campo (*Cochlospermum regium* (Mart. ex Schrank) Pilger - Bixaceae). Já as espécies catuaba (*Anemopaegma arvense* (Vell.) Stellfeld ex de Souza - Bignoniaceae), copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf. - Fabaceae), sangra d'água (*Croton urucurana* Baill. - Euphorbiaceae) e pé de perdiz (*Croton antisiphiliticus* Mart. - Fabaceae) cada uma foi relatada em 1 estudo.

### Espécies medicinais do Cerrado e a atividade antineoplásica

**Algodão do campo** - *Cochlospermum regium* (Mart. ex Schrank) Pilger (Bixaceae)

*C. regium* é uma espécie popularmente conhecida como "algodãozinho do campo", muito utilizada como planta medicinal por populações nos estados de Goiás e Mato Grosso do Sul<sup>26</sup>. No estudo *in vitro* realizado por Portis *et al.* (2016)<sup>25</sup> os extratos da raiz de *C. regium* foram submetidos ao ensaio citotóxico com células meristemáticas da raiz de *Allium cepa* (cebola) e os resultados

demonstraram efeito citotóxico do extrato na concentração de 50g/L. Os autores Ceschini e Campos (2006)<sup>26</sup> verificaram que o extrato aquoso da raiz também reduziu 20% da proliferação de células do ovário de hamster chinês (CHO-K1) após 50 minutos (min) de aplicação de 1,5 mg/mL do extrato e 90% de redução após 14 horas (h).

**Araticum** - *Annona crassiflora* Mart. (Annonaceae)

*Annona crassiflora* (araticum) é uma planta pertencente à família Annonaceae, encontrada no Cerrado brasileiro<sup>27</sup>. Conforme estudo de Justino *et al.* (2021)<sup>33</sup> em que investigaram o potencial antiproliferativo da fração diclorometano do extrato da casca da fruta, rica em alcaloides e acetogeninas contra células de hepatocarcinoma humano (HepG2), foi verificado que a incubação de células HepG2 com 50 µg/mL da fração por 48 h causou redução na proliferação celular ( $75,2 \pm 10,5\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Os alcaloides são um grupo de compostos fitoquímicos que possuem um reconhecido potencial no tratamento antineoplásico. Dentre os compostos mais utilizados na terapia, incluem vincristina, vindesina, vinorelbina e vinflunina<sup>57</sup>. Já as acetogeninas, são uma classe de compostos policetídeos derivados de ácidos graxos (C 33 – C 37) e apresentam um número variável de anéis tetraidrofurânicos (THF) ou tetraidropirânicos (THP) ao longo da cadeia hidrocarbônica<sup>59</sup>. Relatos na literatura científica informam que esta classe de compostos fitoquímicos são os principais constituintes identificados nos membros da família Annonaceae<sup>28</sup>. Demais estudos corroboram que estes compostos apresentam potencial atividade citotóxica<sup>58</sup> e efeitos indutores de apoptose<sup>33</sup>.

No estudo *in vitro* de Silva *et al.* (2019)<sup>31</sup> o extrato bruto e o extrato hexânico das folhas do araticum reduziram a viabilidade de 50% de células tumorais do colo do útero humano em valores de inibição do crescimento celular (IC<sub>50</sub>) de 3,40 a 39,88 µg/mL para o extrato bruto, e 0,18 a 14,71 µg/mL para o extrato hexânico. O valor de IC<sub>50</sub> indica a concentração do extrato capaz de causar a redução de 50% da viabilidade ou crescimento celular<sup>56</sup>. No ensaio *in vivo*, a atividade citotóxica das folhas também foi evidente nas doses de 50, 100 e 160 mg.kg<sup>-1</sup> em 24 e 48 h depois de exposição do extrato aos eritrócitos de ratos machos da linhagem Swiss Webster<sup>27</sup>.

No estudo de Formagio *et al.* (2018)<sup>30</sup> o extrato da semente no range de concentração de 0.025–250 µg/mL apresentam significativo valor de IC<sub>50</sub> contra diversas linhagens de células cancerígenas testadas: glioma (linhagem UA251) com IC<sub>50</sub> de 0,06 mg/mL, pulmão (linhagem HCl-H460) com IC<sub>50</sub> de 0,04 mg/mL e cólon (HT-29) com IC<sub>50</sub> de 0,01 mg/mL. Já Prado *et al.* (2020)<sup>32</sup> observaram que o extrato da semente nas concentrações de 0.25–250 µg/mL, não foram efetivos contra a linhagem de células cancerígenas de pulmão (HCl-H460). No entanto, o extrato da semente foi eficiente ao apresentar inibição total da concentração (TGI) de linhagem celular de ovário multirresistente (NCI-ADR/RES), com a concentração de 5,36 µg/mL<sup>32</sup>. Possivelmente, as diferenças na efetividade do extrato observada entre os estudos podem ter associação com a composição química identificada. No estudo de Prado *et al.* (2020)<sup>32</sup> foram identificados os compostos quercetina, ácido clorigênico e epicatequina, enquanto no estudo de Formagio *et al.* (2015)<sup>30</sup>, foram identificados rutina, ácido cafeico e ácido sináptico.

**Barbatimão** - *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Fabaceae)

*Stryphnodendron adstringens* é uma espécie abundantemente distribuída pelo Cerrado do Brasil, conhecido como “barbatimão”, nome de origem indígena tupi-guarani<sup>34</sup>. No estudo de Baldivia *et al.* (2018)<sup>35</sup>, foi observado que o extrato da casca do tronco, nas concentrações de 65 e 100 µg/mL, mostrou atividade citotóxica em linhagens de células de melanoma (B16F10Nex-2) e apoptose em aproximadamente 19,6 e 36,7% das células, respectivamente, pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO's), ativação de caspase-3 e disfunção do potencial da mitocôndria. As mitocôndrias são as principais fontes de ERO's e um aumento desproporcional na sua produção, como no estresse oxidativo, pode resultar em disfunção mitocondrial e promover apoptose<sup>36</sup>. Além disso, as EROs induzem a ativação de caspases-9 e 3, que são enzimas, essenciais para indução de apoptose celular<sup>60</sup>.

No estudo de Baldivia *et al.* (2018)<sup>35</sup>, os efeitos citotóxicos da casca do tronco do barbatimão foram atribuídos aos compostos fitoquímicos identificados: galocatequina, epigalocatequina e proantocianidinas. No estudo de Kaplum *et al.* (2018)<sup>36, a</sup> fração do extrato da casca do tronco rica em proantocianidinas também apresentou atividade citotóxica contra as linhagens de células de câncer cervical positivas e negativas para papiloma vírus humano (HPV): HeLa (HPV18+), com valor de IC<sub>50</sub> de 20 µg/mL, Sia (HPV16+) com IC<sub>50</sub> de 35,4 µg/mL e C33A (HPV-) com IC<sub>50</sub> de 33,5 µg/mL. No ensaio *in vivo* com o tumor de Ehrlich, o extrato reduziu o peso (68,8%) e volume (67,8%) do tumor<sup>36</sup>. As proantocianidinas, citada em ambos os estudos, são polifenóis que apresentam atividade antioxidante, ligado à prevenção do

estresse oxidativo e ao desenvolvimento de tumores<sup>36,6</sup>.

Efeitos semelhantes aos encontrados na casca do tronco do barbatimão foram identificados nas folhas, no qual Sabino *et al.* (2018)<sup>6</sup> relataram que a fração metanólica do extrato das folhas em concentrações de 5, 10, 20, 40, 80 e 160 µg/mL expostas em células tumorais de mama (MCF-7 e MDA-MB-435) por 24h, apresentaram citotoxicidade com IC<sub>50</sub> de 76.31 ± 0.95 µg/mL para MCF-7 e IC<sub>50</sub> de 186.83 ± 1.43 µg/mL para MDA-MB-435, indicando que o extrato foi mais efetivo contra a linhagem tumoral MCF-7. Os compostos fitoquímicos potencialmente associados a essa atividade foram: o ácido gálico, procianidina dímero B1 e (-) - epicatequina-3-O-galato<sup>6</sup>.

A contribuição do fruto do barbatimão no potencial anticâncer foi relatada no estudo de Melo Souza *et al.* (2021)<sup>39</sup>, no qual o extrato hidroalcolico do fruto foi o mais eficaz em inibir o crescimento celular de carcinoma mamário murino (4T1) com IC<sub>50</sub> de 40,1 µg/mL, com o extrato etil acetato com IC<sub>50</sub> de 70,1 µg/mL. Células da linhagem 4T1 tratadas com a concentração de 75 µg/mL de ambos os extratos além de reduzirem a viabilidade celular, apresentaram condensação da cromatina, um efeito semelhante à resposta das células tumorais ao tratamento com cisplatina<sup>39</sup>. A cisplatina é um antineoplásico que tem o DNA como um dos principais alvos de ação, causando danos a sua estrutura como a condensação da cromatina, culminando em ativação da apoptose<sup>61,62</sup>. Quanto à composição fitoquímica, no extrato hidroalcolico foram identificados flavonoides, saponinas, taninos, esteroides, cumarinas e alcaloides. Enquanto o perfil do extrato etil acetato revelou cumarinas e alcaloides<sup>39</sup>.

**Catuaba** - *Anemopaegma arvense* (Vell.) Stellfeld ex de Souza (Bignoniaceae)

Catuaba é o nome dado a planta medicinal conhecida no Brasil, cujo nome científico é *Anemopaegma arvense*. No estudo de Tabanca *et al.* (2007)<sup>40</sup>, a fração do extrato de etil acetato da casca do caule da *A. arvense* (5g) inibiu a formação de ERO's geradas em células HL-60 no ensaio com diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (DCFH-DA), com IC<sub>50</sub> de 0,8 µg/mL. A inibição de EROs, além de um indicativo de atividade antioxidante, também é quimiopreventiva, visto que o estresse oxidativo e a geração de EROs desempenha um papel importante na formação do câncer<sup>6</sup>. Quanto à composição fitoquímica, a fração de etil acetato apresentou os compostos catuabina, flavan-3-ol, cinchonaínas (Ia e IIa) e kandelina que foram associados à atividade antioxidante apresentada<sup>40</sup>.

**Copaíba** - *Copaifera langsdorffii* Desf. (Fabaceae)

A espécie *Copaifera langsdorffii* é conhecida popularmente como "copaíba", "copaibeira", "pau-de-óleo", "copaúva" e "copai"<sup>63</sup>. No estudo de Santos Junior *et al.* (2010)<sup>41</sup>, os extratos metanólicos das folhas de 51 espécies vegetais foram testados quanto à citotoxicidade contra quatro linhagens de células tumorais: de pele murino (B16), leucemia (HL-60), mama (MCF-7), e cólon humano (HCT-8). Dentre os extratos avaliados, a amostra proveniente das folhas da copaíba foi um dos mais efetivos contra as linhagens de células tumorais: apresentou IC<sub>50</sub> de 37,1 µg/mL contra células B16, IC<sub>50</sub> de 12,9 µg/mL contra MCF-7 e IC<sub>50</sub> de 43,3 µg/mL contra HCT-8, indicando a utilidade dessa planta na busca de novos agentes antineoplásicos<sup>41</sup>.



**Douradinha** – *Palicourea coriacea* (Cham.) K. Schum (Rubiaceae)

*Palicourea coriacea* é uma espécie conhecida popularmente como “douradinha”, uma árvore de pequeno porte com inflorescências amarelas<sup>42</sup>. Conforme avaliado por Passos *et al.* (2020)<sup>42</sup>, o extrato aquoso preparado com folhas de *P. coriacea* não apresentou atividade citotóxica ou genotóxica em larvas de *Drosophila melanogaster*, entretanto, demonstrou potencial de proteção celular contra efeitos genotóxicos de ERO's produzidas pelo agente quimioterápico doxorrubicina, nas concentrações de 5, 10 e 15 mg/mL. Esta resposta pode estar associada à atividade antioxidante de compostos fenólicos como taninos e ácido ursólico presente na composição do extrato<sup>42</sup>.

**Jatobá** - *Hymenaea courbaril* L. (Fabaceae)

*Hymenaea courbaril* é uma espécie comumente conhecida no Brasil como “jatobá”, é encontrado em áreas de floresta tropical, e cresce no sul do México para grande parte da América do Sul<sup>45,46</sup>. Quanto à atividade antitumoral, no estudo de Suffredini *et al.* (2007)<sup>43</sup>, o extrato da madeira do jatobá inibiu o crescimento de células de adenocarcinoma de mama humana (MCF-7), comparado aos mais de 1000 extratos aquosos e orgânicos de 351 espécies pertencentes a 74 famílias, testados a dose de 100mg/mL.

No estudo de Delgado *et al.* (2019)<sup>44</sup>, o extrato hexânico das folhas nas concentrações entre 6.25 and 150 µg/mL para ensaio de viabilidade celular induziu citotoxicidade em células tumorais de próstata (PC-3) independentes do androgênio, no qual foi observado valor de IC<sub>50</sub> de 107,56 µg/ML. Visto o potencial citotóxico do extrato, os autores isolaram

o composto óxido de cariofileno (OXC), um sesquiterpeno bicíclico, com abundância relativa de 24,95%, que ativou apoptose em uma porcentagem mais elevada de células PC-3 comparado ao Paclitaxel, antineoplásico natural extraído da espécie *Taxus brevifolia* (Taxaceae)<sup>44</sup>. A porcentagem de células apoptóticas totais aumentou de 19,16% para 43,81% com o composto OXC, enquanto para as células expostas ao Paclitaxel, a porcentagem aumentou de 18,47% para 39,9%<sup>44</sup>.

Quanto às atividades antitumorais do caule e da semente do jatobá, Jesus Lisboa *et al.* (2021)<sup>46</sup> verificaram que o extrato aquoso da semente foi mais eficaz em apresentar redução na viabilidade de células do tumor de Ehrlich na dose de 1mg.ml<sup>-1</sup> do extrato. A atividade citotóxica observada no estudo, corroborou os achados obtidos por Spera *et al.* (2019)<sup>45</sup> no qual foi verificado que o extrato das sementes reduziu em 58 e 91% o número de células de melanoma (B16F10) em comparação ao controle negativo, durante o período de incubação de 24 e 48 horas, respectivamente.

**Jatobá-do-Cerrado** - *Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne. (Fabaceae)

A espécie *Hymenaea stigonocarpa*, conhecida no Brasil como “jatobá-do-Cerrado” ou “jatobá do campo”, é encontrado principalmente nos estados das regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, em formações abertas de Cerrado e Caatinga<sup>48</sup>. No estudo de Lacerda, Malaquias e Peron (2014)<sup>47</sup> verificou-se que as três concentrações do extrato aquoso bruto do ritidoma do jatobá do campo (0,082, 0,164, 0,328 g/mL), inclusive a menor e considerada ideal para consumo, em todos os tempos de exposição (24 e 48h) tiveram ação antiproliferativa significativa sobre o ciclo celular da raiz de *A. cepa*<sup>47</sup>. Esses

resultados também corroboraram o estudo de Silva *et al.* (2015)<sup>48</sup>, no qual o extrato hidroalcolico da casca do tronco foi avaliado quanto à atividade antiproliferativa no teste com *A. cepa* e verificou-se que as três concentrações utilizadas do extrato (0,5, 1,0 e 1,5 mg/mL) diminuíram, significativamente, o índice de divisão celular no tempo de exposição de 48 h.

#### **Mangaba** - *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae)

*Hancornia speciosa* é uma espécie popularmente conhecida no Brasil como “mangabeira” ou “mangaba” devido ao fruto, cujo significado proveniente do tupi guarani é “fruta boa de comer”<sup>64</sup>. Os frutos da mangabeira contêm uma grande quantidade de ácido ascórbico, conhecido pelo efeito antioxidante<sup>51,52</sup>.

Conforme estudo de Assumpção *et al.* (2014)<sup>51</sup>, uma alíquota de 0,1 mL do extrato etanólico dos frutos (mangaba) apresentou atividade antioxidante no ensaio com 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH). A composição química revelou compostos como ésteres, aldeídos, álcoois, hidrocarbonetos e cetona, bem como fenóis, flavonoides e taninos, potencialmente associados a atividade antioxidante e o efeito quimiopreventivo<sup>51</sup>. O extrato etanólico dos frutos da mangabeira também foi associado à atividade antineoplásica, conforme Araújo *et al.* (2019)<sup>52</sup>, em que foi observada efetividade contra linhagens de células de câncer de mama (MCF-7) em cocultura com células sanguíneas, e, ainda, observado aumento da liberação de superóxido e os níveis de superóxido dismutase, o que pode contribuir para o controle tumoral.

Corroborando os efeitos do fruto, Santos *et al.* (2016)<sup>13</sup> verificaram que o extrato etanólico das folhas da mangabeira

apresentaram atividade citotóxica, com valor de IC<sub>50</sub> de 160 µg/mL em células leucêmicas (Kasumi-1), e indução de apoptose em 21,6% e 78,7% das células nas concentrações de 100 µg/mL e 200 µg/mL, respectivamente, bem como diminuiu a viabilidade celular e o potencial da membrana mitocondrial. Essas são vias importantes de indução do processo de apoptose, às quais tais efeitos foram atribuídos potencialmente aos compostos ácido químico, ácido clorogênico, catequina, rutina e isoquercitrina identificados<sup>13</sup>.

Quanto ao látex da mangabeira, Ribeiro *et al.* (2016)<sup>50</sup> observaram que resultado do índice mitótico das raízes de *A. cepa* submetidas ao tratamento com o látex nas concentrações de 1, 5 e 10% não diferiram do controle negativo, indicando que o látex não é citotóxico. Ainda como contribuição para o estudo, foi observado que o látex induziu baixa incidência de aberrações cromossômicas nas células tratadas, sugerindo também ausência de genotoxicidade, o que pode se concluir que o látex nas concentrações citadas, não é danoso à saúde humana<sup>50</sup>.

#### **Pé-de-perdiz** - *Croton antisiphiliticus* Mart. (Euphorbiaceae)

A espécie *C. antisiphiliticus*, conhecida como “pé-de-perdiz”, contém um composto diterpeno chamado ácido caurenico, isolado do extrato da raiz por Fernandes *et al.* (2013)<sup>53</sup>. Esse composto demonstrou atividade citotóxica moderada em células tumorais de carcinoma cervical (HeLa), melanoma murino (B-16) e fibroblastos embrionários de camundongo (3T3), com valores de IC<sub>50</sub> de 59,41, 68,18 e 60,30 µg/mL, respectivamente<sup>53</sup>. Além disso, o ácido caurenico induziu apoptose nessas células na concentração de 100 µg/mL<sup>53</sup>. Este estudo sugere que o composto derivado do pé-de-perdiz pode induzir

apoptose em células tumorais, semelhante ao paclitaxel, outro diterpeno conhecido por sua atividade antineoplásica.

**Sangra d'água** - *Croton urucurana* Baill. (Euphorbiaceae)

A espécie *C. urucurana*, conhecida como "sangra d'água", é distribuída nas Américas e Ásia<sup>54</sup>. No estudo de Vieira *et al.* (2017)<sup>54</sup> o extrato hidroalcoólico da sangra d'água reduziu a viabilidade das células de leucemia linfóide (U937) e leucemia monocítica aguda (THP-1) nas concentrações de 400 e 800 µg/mL. A concentração efetiva (EC50) foi de 402,2 µg/mL para U937 e 360,3 µg/mL para THP-1, indicando maior sensibilidade da linhagem THP-1 para o extrato<sup>54</sup>.

#### 4. Conclusão

Os estudos encontrados indicam que as plantas do Cerrado apresentam potenciais atividades antineoplásicas e quimiopreventivas. Os ensaios *in vitro*, em sua maioria, relatam efeito antiproliferativo, citotóxico e inibição do ciclo celular. No único ensaio *in vivo*, foi relatada atividade citotóxica do araticum (*A. crassiflora*) no teste com camundongos, e nos 3 estudos que utilizaram ambos os sistemas *in vitro* e *in vivo* foi relatado potencial citotóxico e redução tumoral. Os compostos fitoquímicos identificados pelos autores, e que foram associados às atividades farmacológicas, foram principalmente das classes acetogeninas, diterpenos, alcaloides, sesquiterpenos como o óxido de cariofileno e compostos fenólicos como flavonoides e taninos condensados (proantocianidinas).

É válido ressaltar que as plantas aqui citadas são utilizadas por pacientes em tratamento oncológico e que, na maioria

dos casos, utilizam as plantas como método integrativo ou complementar. Embora tenha sido observado que as plantas aqui relatadas são potenciais candidatos para a identificação de compostos com efetivo efeito antineoplásico, a escassez de dados mais robustos reflete uma vertente preocupante sobre a garantia de uso seguro e eficaz das plantas para tratamento da doença, visto que os ensaios aqui encontrados, em sua maioria, ainda não saíram da fase pré-clínica, necessitando mais investigações *in vivo* e em estudos clínicos.

#### 5. Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

#### 6. Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento do Programa de Pós-Graduação em Recursos Hídricos (PPGRH) da Universidade Federal de Lavras (apoio código 001).

#### 7. Referências

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 5626: Sistemas prediais de água fria e água quente – projeto, execução, operação e manutenção**. Rio de Janeiro, 1998.
2. CARVALHO JÚNIOR, Roberto de. **Instalações prediais hidráulico-sanitárias princípios básicos para**

- elaboração de projetos**. 2. ed. Editora Blücher 2016, 263 p.
3. VERÓL, Aline Pires. **Sistemas prediais hidráulicos e sanitários projetos práticos e sustentáveis**. Rio de Janeiro, 2018.
  4. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 5626: Sistemas prediais de água fria e água quente – projeto, execução, operação e manutenção**. Rio de Janeiro, 2020.
  5. ASSOCIAÇÃO DAS EMPRESAS E PROFISSIONAIS DO SETOR IMOBILIÁRIO. **Construção consciente: Economia de Água**. Disponível em: <https://www.astra-sa.com/destaques/wp-content/uploads/2012/04/cartilha-construcao-consciente-economia-de-agua.pdf>. Acesso em: 1 mar. 2023.
  6. ILHA, M.S.O.; OLIVEIRA, L.H.; SOUSA JUNIOR, W.C.; GONÇALVES, O.M.; CAMPOS, M.A.S. Impact of installation of water saving technologies at the International Airport of São Paulo in Brazil. In: CIB W062 International Symposium on Water Supply and Drainage for Buildings, 36., 2010, Sydney. **Anais [...]**. Sydney: Commission W062 Water Supply and Drainage for Buildings CIB W062. p. 449-458.
  7. LOMBARDI, L. R. **Dispositivos poupadores de água em um sistema predial: análise da viabilidade técnico-econômica de implementação no instituto de pesquisas hidráulicas**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Civil). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.
  8. ALEXANDRE, A.C.; KALBUCH, A.; HENNING, E. Avaliação do impacto da substituição de equipamentos hidrossanitários convencionais por equipamentos economizadores consumo de água. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 22, n. 5, p. 1005-1015, 2017.
  9. BERTOLAZZI, L.; CUSTÓDIO, D. A. Análise econômica de soluções para reduzir o consumo de água potável – estudo de caso de uma residência em Joinville – SC. **Revista Gestão e Sustentabilidade Ambiental**, Florianópolis, v. 9, n. especial, p. 186-206, fev. 2020.
  10. SILVA, C. O. da. **Modelagem de rede de distribuição de água com ênfase no controle de perdas**. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Engenharia Urbana e Ambiental). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.
  11. ROSSMAN, L. A.; WOO, H.; TRYBY, M.; SHANG, F.; JANKE, R.; HAXTON, T. **EPANET 2.2 User Manual**. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, 2020.
  12. CARVALHO JÚNIOR, R. **Instalações prediais hidráulico-sanitárias**. Editora Blücher, 2016. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788521208389/>. Acesso em: 11 mai. 2022.
  13. DOCOL. **Catálogo comercial em homepage**. Disponível em: <https://www.docol.com.br/>.
  14. DECA. **Catálogo e publicações**. Disponível em: <https://www.deca.com.br/biblioteca/catalogos-e-publicacoes/>.
  15. FABRIMAR. **Catálogo de produtos e informações técnicas**. Disponível em: [https://www.fabrimar.com.br/arquivo/s/catalogos/catalogo\\_de\\_produtos\\_2013.pdf](https://www.fabrimar.com.br/arquivo/s/catalogos/catalogo_de_produtos_2013.pdf).
  16. CASAGRANDE, Gabriel

- Santos. **Dimensionamento otimizado de redes prediais de água utilizando os programas EPANET-LENHSNET e EXCEL**. 2011. 77 p. Projeto de Graduação (Graduação em Engenharia Ambiental) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2011. Disponível em: <[https://engenhariaambiental.ufes.br/sites/ambiental.ufes.br/files/field/anexo/dimensionamento\\_otimizado\\_de\\_redes\\_prediais\\_de\\_agua\\_utilizando\\_os\\_programas\\_epanetlenhsnet\\_e\\_excel.pdf](https://engenhariaambiental.ufes.br/sites/ambiental.ufes.br/files/field/anexo/dimensionamento_otimizado_de_redes_prediais_de_agua_utilizando_os_programas_epanetlenhsnet_e_excel.pdf)>. Acesso em: 15 fev. 2023.
17. TAVARES, S. A.; MARQUES, M. M. Padrões operacionais das instalações prediais de água fria do Instituto Central de Ciências da Universidade de Brasília. **Água e o ambiente construído**, p. 11-25. Disponível em: <<https://www.atenaeditora.com.br/catalogo/post/padroes-operacionais-das-instalacoes-prediais-de-agua-fria-do-instituto-central-de-ciencias-da-universidade-de-brasilia>>. Acesso em: 15 fev. 2023.
18. AZEVEDO NETTO, J. M.; FERNÁNDEZ, M. F.Y. **Manual de hidráulica**. 9º ed. Editora Blucher, 2015.
19. BAPTISTA, Márcio Benedito; COELHO, Márcia Maria Lara Pinto. **Fundamentos de engenharia hidráulica**. 3. ed., rev. e ampl. Belo Horizonte, MG: Ed. UFMG, 2010. 473 p.
20. FERREIRA, A. C.; ABREU, P. H. R. de; SILVA, M. A.; THEBALDI, M. S.; MERLO, M. N. Adequabilidade do Método do Consumo Máximo Provável para o dimensionamento de sistemas prediais de água fria. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental e Sustentabilidade**, v. 8, n. 20, p. 1633-164, 31 dez. 2021.
21. FERREIRA, R. P.; CAUDURO, F. **Análise dos métodos de cálculo para o dimensionamento de tubulações de rede predial de distribuição de água - estudo de caso**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2017.
22. RAUPP, O. DE M.; CAUDURO, F. **Desenvolvimento de Software de Dimensionamento de Instalações Hidráulicas**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2019.