



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

LUARA DE SOUSA MONTEIRO

**PLANTAS MEDICINAIS E OUTROS ORGANISMOS VIVOS COM
POTENCIAL ANTITUMORAL CONTRA O CÂNCER DE PULMÃO**

**João Pessoa – PB
2015**

LUARA DE SOUSA MONTEIRO

**PLANTAS MEDICINAIS E OUTROS ORGANISMOS VIVOS COM
POTENCIAL ANTITUMORAL CONTRA O CÂNCER DE PULMÃO**

Monografia apresentada ao
Departamento de Ciências
Farmacêuticas (DCF) do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal da Paraíba (UFPB), Campus I,
em cumprimento às exigências para
conclusão do Curso de Farmácia.

Prof. JOSÉ MARIA BARBOSA FILHO

ORIENTADOR

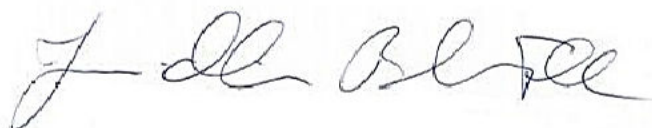
**João Pessoa – PB
2015**

LUARA DE SOUSA MONTEIRO

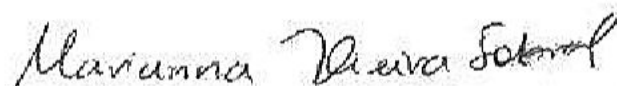
**PLANTAS MEDICINAIS E OUTROS ORGANISMOS VIVOS COM
POTENCIAL ANTITUMORAL CONTRA O CÂNCER DE PULMÃO**

APROVADA EM: ____ de _____ de 2015

BANCA EXAMINADORA



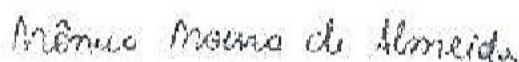
Prof. Dr. JOSÉ MARIA BARBOSA FILHO - Orientador
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Prof. Dra. MARIANNA VIEIRA SOBRAL – Co-orientador
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Prof. Dra. ISLANIA GISÉLIA ALBUQUERQUE GONÇALVES – Membro
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Dra. MONICA MOURA DE ALMEIDA - Membro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar viva, com saúde e em paz, e permitir que eu conclua este sonho sob sua graça me dando forças para caminhar quando imaginava não mais aguentar prosseguir.

Agradeço aos meus pais Valmir e Madalena, que são o meu aconchego de amor, por terem acreditado que eu conseguiria e por todo esforço e dedicação para que eu chegasse aqui me colocando sempre em suas orações.

Ao meu irmão Tayrone, que sempre esteve ao meu lado e com sua determinação me fez ir adiante.

Aos meus avós que se preocuparam por eu estar longe, aos meus tios e tias que tanto amo, e aos meus primos que torceram por mim na forma mais particular de cada um.

Ao meu namorado e melhor amigo Allisson Duarte, por me fazer acreditar que Deus tem preparado o melhor pra mim me mostrando que a paciência é uma virtude. Por estar ao meu lado enxugando minhas lágrimas e colocando sorrisos no meu rosto.

À irmã que Deus me permitiu escolher, Renatha.

Aos meus colegas de curso que durante esses cinco anos me ajudaram e incentivaram de alguma forma, em especial Larissa, Rafaella e Débora.

Ao professor Isac Almeida de Medeiros, por ter me dado a oportunidade de aprender com a pesquisa e ter me orientado em vigências de PIBIC.

Ao professor José Maria Barbosa Filho, pela ideia, orientação, e disposição para que os objetivos deste trabalho fossem alcançados.

À minha querida e estimada professora Marianna Vieira Sobral, por ter sido a grande responsável pela realização desse trabalho. Por ter me acolhido me fazendo enxergar com sua dedicação que posso ir além, e por me ajudar da forma mais doce e amável que se pode imaginar.

A todos que não citei, mas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse sonho, meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

RESUMO.....	VI
ABSTRACT.....	VII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	VIII

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. ARTIGO ORIGINAL.....	26
3. REFERÊNCIAS.....	43

RESUMO

O câncer de pulmão é uma doença com altas taxas de morbidade e mortalidade. Como resultado, muitas vezes é associada a uma quantidade significativa de sofrimento e uma diminuição geral da qualidade de vida. Medicamentos fitoterápicos são reconhecidos como uma abordagem atraente para terapia de câncer de pulmão com poucos efeitos colaterais e são uma importante fonte de novas drogas. O objetivo deste trabalho foi revisar as plantas medicinais e outros organismos vivos com potencial antitumoral contra câncer de pulmão. Os ensaios foram realizados com animais e seres humanos, e Lewis Lung Carcinoma foi o modelo experimental mais utilizado. China, Japão, Coreia do Sul e Etiópia foram os países que mais publicaram estudos de espécies com atividade antitumoral. Das 38 plantas avaliadas, 27 demonstraram atividade antitumoral. Além disso, seis outros organismos vivos foram citados por atividade antitumoral contra câncer de pulmão. Mecanismos de ação, em combinação com quimioterápicos e novas tecnologias para aumentar a atividade e reduzir a toxicidade do tratamento foram discutidos. Essa revisão baseou-se no banco de dados NAPRALERT, Web of Science e Chemical Abstracts. Este trabalho mostra que produtos naturais de plantas continuam a ser uma rica fonte de ervas medicinais ou compostos biologicamente ativos contra o câncer.

ABSTRACT

Lung cancer is a disease with high morbidity and mortality rates. As a result, it is often associated with a significant amount of suffering and a general decrease in the quality of life. Herbal medicines are recognized as an attractive approach to lung cancer therapy with little side effects and are a major source of new drugs. The aim of this work was to review the medicinal plants and other living organisms with antitumor potential against lung cancer. The assays were conducted with animals and humans, and Lewis lung carcinoma was the most used experimental model. China, Japan, South Korea, and Ethiopia were the countries that most published studies of species with antitumor activity. Of the 38 plants evaluated, 27 demonstrated antitumor activity. In addition, six other living organisms were cited for antitumor activity against lung cancer. Mechanisms of action, combination with chemotherapeutic drugs, and new technologies to increase activity and reduce the toxicity of the treatment are discussed. This review was based on the NAPRALERT databank, Web of Science, and Chemical Abstracts. This work shows that natural products from plants continue to be a rich source of herbal medicines or biologically active compounds against cancer.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGE	Do inglês Aged Garlic Extract / Extrato De Alho Envelhecido
ALK	Linfoma Anaplásico Quinase
BP	Benzo [α] Pireno
CTX	Ciclofosfamida
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EEPS	Extrato Etanólico De <i>Polygala senega</i>
EGF	Fator De Crescimento Epidérmico
EGFR	Fator De Crescimento Epitelial
EUA	Estados Unidos da América
FZFA	Fuzheng Fangai pill
hTERT	Do inglês human telomerase reverse transcriptase
HUVECs	Células Endoteliais De Veia Do Cordão Umbilical Humano
IARC	Agência Internacional De Pesquisa Sobre O Câncer
iNOS	Sintase De Óxido Nítrico Induzível
I.P.	Intraperitoneal
I.V.	Intravenosa
JNK	c-Jun N-terminal kinase
LLC	Lewis Lung Carcinoma
MCA	Do inglês Transplantable Mammary Carcinoma / Carcinoma Mamário Transplantável
RNA	Ácido Desoxirribonucleico
mRNA	RNA Mensageiro
miRNA	Micro RNA
NF- κ B	Fator Nuclear Kappa B
NK	Natural Killers
NNK	4-(metilnitrosamino)-1 (3-piridil)-l-butanona
Nrf2	Do inglês Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
NSCLC	Do inglês Non small Cell Lung Carcinoma / Carcinoma De Pulmão De Células Não Pequenas
OMS	Organização Mundial De Saúde

PCNA	Antígeno Nuclear De Proliferação Celular
PAH	Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos
PI3K / Akt	Phosphatidylinositol-3-Kinase / Serine-Threonine Kinase
PLGA	Ácido Poli-(Lático-Co-Glicólico)
ROS	Espécies Reativas De Oxigênio
S.C.	Subcutânea
SCLC	Do inglês Small Cell Lung Carcinoma / Carcinoma De Pulmão De Pequenas Células
SOCS/JAK-	Sinalização De Supressores De Citocina/Janus Kinase-
STAT	Sinal Do Transdutor E Ativador De Transcrição
TGF- β	Fator de crescimento transformante beta
VEGF	Fator De Crescimento Endotelial Vascular

Introdução

O progressivo aumento das doenças crônicas e degenerativas no Brasil é evidente. As alterações demográficas pelas quais passa a população trarão como consequência maior quantidade de casos de doenças crônicas dentre as quais se enquadra o câncer. O aumento da vida média, a queda da taxa de fecundidade, as modificações no estilo de vida e a maior exposição a determinados riscos ambientais são fatores que interferem diretamente no aparecimento de um maior número de neoplasias malignas [1].

Cada célula do corpo humano contém o genoma completo dentro de cada gene, porém é a expressão gênica (processo que ativa ou inativa a informação de um gene) que controla quais e quando subgrupos de genes serão ativados, permitindo que as células se diferenciem quanto à estrutura e função [2].

Mudanças na expressão gênica contida no DNA são importantes para evolução e adaptação dos seres vivos; contudo, algumas dessas mudanças podem resultar em câncer, que se caracteriza pelo crescimento celular descontrolado. A divisão, diferenciação e a morte celular são processos cuidadosamente regulados para garantir crescimento, desenvolvimento e funções celulares adequadas [3]. Todo câncer tem início em uma única célula que perde o controle de seu processo de replicação e crescimento.

Diferentemente de outras doenças que requerem um grande número de células modificadas, o câncer é resultante de proliferação descontrolada de uma simples linhagem celular que pode levar à invasão de tecidos vizinhos e disseminação metastática. As alterações genéticas iniciais que iniciam a proliferação celular aberrante são seguidas do acúmulo de mutações adicionais durante a expansão clonal. Finalmente, ocorre um processo de seleção, no qual, subclones com propriedades de crescimento contínuo ou perda da capacidade de sofrer morte celular programada, a chamada apoptose, se tornam as células predominantes na massa tumoral, processo chamado de progressão tumoral [4].

A demonstração de que a apoptose é um mecanismo inato de defesa antineoplásica e que vários agentes quimioterápicos agem através da indução desse tipo de morte celular levou a uma intensa investigação dos mecanismos moleculares da apoptose e sua aplicação no tratamento do câncer [5].

Existem fortes evidências da participação da proteína p53 na supressão da tumorigênese. Além disso, a maioria dos cânceres apresenta mutações no p53 ou defeitos na sua regulação [6]. O gene p53 supressor de tumor codifica uma fosfoproteína nuclear cuja disfunção contribui para a tumorigênese e a agressividade do tumor [7,8]. A proteína p53 participa da regulação do ponto de checagem de G1, que tem fundamental importância na manutenção da integridade do genoma, pois permite a ação de mecanismos de reparo do DNA ou a remoção de células danificadas através do processo de apoptose [9]. Danos no

DNA promovem a superexpressão e conseqüente ativação da p53, resultando na parada do ciclo celular em G1 e iniciando o reparo do DNA. Depois de realizado o reparo, a p53 aumenta a transcrição da proteína mdm-2 que age como inibidora da p53. A proteína mdm-2 se associa à p53, revertendo o bloqueio do ciclo celular e promovendo o avanço para a fase S [10]. Quando os danos ao DNA não são passíveis de reparo, ocorre a ativação da apoptose [11-13]. Mutações no gene p53 resultam em um descontrole do ponto de checagem de G1, possibilitando que células danificadas progridam para a fase S sem reparar as lesões ou entrar em apoptose [6].

Duas classes de genes, atuam no crescimento e divisão celular, apresentando papel chave no desenvolvimento do câncer. Os protooncogenes estimulam, enquanto os genes supressores inibem os processos de divisão celular. Dessa forma, alterações nesses genes são responsáveis pela proliferação descontrolada encontrada nos cânceres em humanos [14].

A expansão clonal de uma célula transformada depende de um descontrole da sua capacidade proliferativa e de uma crescente incapacidade de morrer por apoptose. Portanto, apesar da enorme variabilidade do câncer, evidências demonstram que a resistência à apoptose é uma das características mais marcantes da maioria dos tumores malignos [15]. De fato, a análise do processo de tumorigênese revela que a capacidade de resistir à morte pode ser adquirida por diferentes mecanismos e acontecer em vários momentos do desenvolvimento tumoral.

A resistência à morte por apoptose em células que escaparam do controle do crescimento e da diferenciação normais pode envolver fatores solúveis, contatos célula-célula ou célula-matriz extracelular, lesões no DNA, hipóxia ou ação de espécies reativas do oxigênio [16]. Diante disso, a elucidação de alguns dos mecanismos moleculares da apoptose abriram perspectivas para um potencial uso terapêutico da morte celular programada ou para a compreensão dos mecanismos de resistência à radioterapia e à quimioterapia [17,18]. As estratégias se baseiam em induzir a morte nas células tumorais através do bloqueio de genes com oligonucleotídeos antisense e drogas convencionais, ou ainda a substituição de função desses genes com o uso de moléculas recombinantes [17].

Murray e Lopez [19] em trabalho publicado anos atrás, estimaram que o câncer do pulmão era a 10^a causa mais comum de morte em todo o mundo, respondendo por aproximadamente um milhão de óbitos/ano. Estima-se ainda que em 2020 alcançará a 5^a posição. No ano de 2030, o fumo deverá ser a maior causa isolada de mortalidade, podendo ser responsável por 10 milhões de mortes por ano. De um total de 58 milhões de mortes ocorridas em 2005, 7,6 milhões (13%) foram por câncer, sendo que mais de 70% dos óbitos

ocorreram em países de média e baixa renda [20]. No Brasil, as neoplasias respondem pela segunda causa de mortes desde 2000. O câncer de pulmão está entre os mais frequentes tipos de neoplasias, tanto em países industrializados quanto em países em desenvolvimento. Apenas no ano 2000, surgiram aproximadamente 1,2 milhão de casos novos da doença no mundo, sendo 3/4 deles entre os homens [21]. No mesmo ano, cerca de 1 milhão de pessoas morreram por câncer de pulmão. De todos esses óbitos, 45% ocorreram em países menos desenvolvidos [22]. Aquilo que era prerrogativa dos países ricos passou a atingir com mais impacto os países em desenvolvimento [23]. A sobrevida média acumulada total em cinco anos varia entre 13 e 21% nos países desenvolvidos e entre 7 e 10% nos países em desenvolvimento [24].

O câncer pode afetar pessoas de todas as idades, mas o risco para a maioria dos tipos de câncer aumenta com a idade, como demonstrado em estudos que mostram correlações entre números de novos casos de câncer com idade e sexo dos pacientes [25]. A maior parte dos casos acomete indivíduos entre 50 e 70 anos de idade e a maioria dos diagnósticos é firmada quando a doença já se encontra avançada localmente e/ou disseminada, uma vez que tumores iniciais não costumam produzir sintomas que justifiquem investigação. Isto indica que medidas de detecção precoce são particularmente importantes, uma vez que a ressecção cirúrgica, que constitui a única abordagem terapêutica que oferece cura potencial, é efetiva somente em estados clínicos precoces [26]. A busca por marcadores séricos ou teciduais que permitam o diagnóstico precoce do câncer de pulmão é uma aspiração antiga. Os marcadores tumorais deveriam ser, em tese, produtos tumorais que fossem detectados antes mesmo do desenvolvimento macroscópico do tumor, permitindo a intervenção médica antes do processo de invasão tumoral, angiogênese e disseminação metastática. Com isso, o prognóstico da doença seria alterado de forma muito significativa com maiores índices de tratamento de pacientes em estágios 0 ou 1 e maiores possibilidades de cura. Infelizmente, grande parte disso não ocorre. Ao longo das últimas décadas, vários marcadores tumorais foram descritos e estudados, porém nenhum deles conseguiu alcançar tais objetivos propostos, ou seja, detecção precoce e precisa do tumor [27].

Marcadores biológicos são componentes celulares, estruturais e bioquímicos, presentes não só em células tumorais como também em células normais. Nas células tumorais esses marcadores definem alterações celulares e moleculares associadas a transformação maligna e podem ser de dois tipos: 1) marcadores intermediários, que medem alterações celulares e moleculares antes do aparecimento da malignidade; 2) marcadores diagnósticos, presentes em associação com a malignidade [28].

Os carcinomas de pulmão dividem-se histologicamente em dois grandes grupos: os de células pequenas e os de células não pequenas. Menos de 15% dos pacientes com câncer de pulmão sobrevivem por cinco anos por apresentarem um quadro avançado da doença. Cerca de 80% dos cânceres de pulmão são carcinomas de pulmão células não pequenas (CPNPC): escamoso, adenocarcinoma, grandes células. O restante são carcinomas de pequenas células (CPPC). Esta divisão tem importância no plano terapêutico e prognóstico [29,30].

Enquanto os de células pequenas respondem melhor ao tratamento quimioterápico, os de células não pequenas respondem melhor à cirurgia e radioterapia. Existem diversos genes envolvidos na carcinogênese do câncer de pulmão, entre eles os oncogenes da família Ras, Myc, erb-B2, MDM2 e os genes supressores p53, Rb e p21. Além dos fatores prognósticos clássicos, como o estadiamento clínico-patológico, outros marcadores tem sido estudados, principalmente através de estudos imuno-histoquímicos como a expressão de genes, interleucinas, marcadores de atividade proliferativa e de angiogênese [31].

Após um grande aumento na mortalidade até meados da década de 80, vem sendo observada uma redução das taxas de óbito em vários países desenvolvidos como consequência da diminuição da prevalência de tabagismo. Entretanto, em várias regiões do mundo, como exemplo os países em desenvolvimento, a mortalidade por câncer de pulmão continua aumentando [32]. As taxas de incidência de câncer de pulmão em um determinado país refletem o consumo de cigarros [33]. Além disso, Cox et al. (2003) alertam que até 58% dos pacientes com câncer continuam fumando após serem informados do diagnóstico, muitas vezes por hábito comportamental, ansiedade ou estresse [34]. A indústria do fumo voltou-se para aqueles menos privilegiados econômica e socialmente. Onde o público alvo são os adolescentes, podendo-se dizer que isto se deve, muitas vezes, a maus tratos, abuso, indução de vício e outros tantos comportamentos socialmente inaceitáveis que este público sofre [35].

O fumo pode aumentar o risco de morte de 20 a 30 vezes em tabagistas de longa data e de 30 a 50% em fumantes passivos, devido a fumaça do tabaco conter mais de 4.000 componentes já identificados, sendo que há mais de 60 carcinógenos [36]. As substâncias presentes no tabaco podem atuar como carcinógenos ou, geralmente, pró-carcinógenos, que necessitam ser ativados em carcinógenos por enzimas de fase I (codificadas pelos genes do citocromo P450 - CYP). Estes carcinógenos podem se ligar ao DNA, e induzir mutações e carcinogênese. A família CYP é dividida em dez subfamílias (CYP1-10) e as subfamílias CYP1-4 são primariamente envolvidas no metabolismo de drogas [37,38]. Enzimas de fase I ativam metabolicamente pró-carcinógenos em intermediários tóxicos à

célula que podem se ligar ao DNA ou ser transformados por enzimas de fase II, por conjugação, em intermediários hidrossolúveis que são excretados pela célula. Indivíduos eficientes no metabolismo de fase I e deficientes no metabolismo de fase II acumulam intermediários tóxicos à célula, o que aumenta o risco de câncer de pulmão. As enzimas envolvidas na ativação e conjugação de constituintes do tabaco são o citocromo P450, enzimas de fase I (CYP1A1, CYP2E1) e enzimas de fase II como a glutathione S-transferase (GST), que contém cinco famílias: alfa (GSTA), sigma (GSTS), mu (GSTM), pi (GSTP) e teta (GSTT), além de N-acetiltransferases. Vários estudos já comprovaram a associação do tabagismo e alterações moleculares relacionados ao câncer de pulmão [39-42].

A Organização Mundial de Saúde estima que 5 milhões de pessoas morrem por ano em todo o mundo devido ao tabaco [43]. A exposição à fumaça do tabaco, através da inalação de grandes doses, é causa de câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias. As taxas de câncer de pulmão entre fumantes leves (de um a nove cigarros/dia) são, em média, seis vezes maiores do que em não-fumantes, o que indica que o tabagismo é um grande fator de risco, mesmo quando a exposição é baixa, pois não há níveis seguros de exposição. Mesmo fumantes que não tragam, usuários de charutos e cachimbos, têm um risco elevado de câncer de pulmão, cerca de dez vezes maior que os não fumantes [44].

A Política Nacional de Atenção Oncológica, lançada pelo Ministério da Saúde em dezembro de 2005, por meio da portaria 2.439, reconhece que o câncer é um problema de saúde pública e determina que as ações para o seu controle no Brasil sejam realizadas por meio de uma Rede de Atenção Oncológica, com a participação direta e indireta do governo federal, das secretarias estaduais e municipais de saúde, das universidades, dos serviços de saúde, dos centros de pesquisa, das organizações não governamentais e da sociedade de forma geral [45]. O problema do câncer, no país, diante da ascensão de sua incidência e da mortalidade, ganha relevância e, com isso, o tema tem conquistado espaço no meio político e acadêmico, visto que o conhecimento sobre a situação dessa doença permite estabelecer prioridades e alocar recursos de forma direcionada para a modificação positiva desse cenário na população brasileira [46].

O câncer de pulmão é o tipo de neoplasia maligna com o maior número de mortes, tanto em homens quanto em mulheres, em todo o mundo [47]. No Brasil, o número de casos novos de câncer de pulmão estimados para 2010 foi de 17.800 entre homens e de 9.930 entre mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e de 10 casos novos a cada 100 mil mulheres, apresentando um aumento de 2% ao ano na sua incidência mundial e soma anualmente cerca de 1,2 milhões de casos novos [48].

Por tratar-se de uma doença crônica de prognóstico nem sempre favorável, responsável por parcela significativa de óbitos e cujo tratamento pode exigir níveis de tolerância bastante elevados, nota-se nas últimas décadas uma enorme mobilização científica e profissional, no sentido do desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas de prevenção e de tratamento do câncer [49]. Para o enfrentamento do câncer, segundo o INCA (2011), são necessárias ações que incluam: educação em saúde em todos os níveis da sociedade; promoção e prevenção orientadas a indivíduos e grupos (não se esquecendo da ênfase em ambientes de trabalho e nas escolas); geração de opinião pública; apoio e estímulo à formulação de leis que possibilitem monitorar a ocorrência de casos.

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês International Agency for Research on Cancer), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer em todo o mundo em 2012. A incidência do câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas. No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil novos casos, incluindo câncer de pele não melanoma. Em 2030, a estimativa global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população [50].

Embora o câncer seja uma doença que acompanha a humanidade desde sempre, a forma como esta é significada tem sofrido alterações conforme o momento histórico-social e a sociedade em que se manifesta. Além disso, não podemos desconsiderar os determinantes histórico-culturais que envolvem o processo saúde-doença. Nesse sentido, a partir do século XX, o câncer passou a personificar um “vilão cruel”, que se comporta de maneira descontrolada e destrutiva contra o corpo, sendo designado por muitas pessoas como uma sentença de morte, que traz usualmente consigo um efeito devastador, relacionado à ideia de morte iminente, medo de mutilações e de desfiguramento, bem como dos tratamentos dolorosos e das muitas perdas provocadas pela doença [51].

Os primeiros estudos controlados comprovaram que o tabagismo tinha relação com o aparecimento do câncer do pulmão ocorreram em 1950 [52-56]. Depois disso muitos anos foram necessários para que a população e os governos, influenciados pelos resultados de trabalhos prospectivos – como os de Doll e Hill [57] – fossem convencidos dos malefícios do tabaco na gênese do câncer do pulmão [57,58]. A princípio, Kreyberg [59] sugeriu que, dos quatro grupos histológicos que caracterizam o câncer do pulmão (escamoso,

adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma de pequenas células), somente o carcinoma escamoso e o de pequenas células estariam associados ao tabagismo. Entretanto, vários outros estudos demonstraram que o adenocarcinoma também fazia parte dessa relação [60,61]. Porém, nas duas últimas décadas, foram alcançados avanços importantes na identificação das bases do processo de transformação neoplásica [62].

No Brasil e nos Estados Unidos, o tabagismo é a principal causa dos cânceres de pulmão, laringe, cavidade oral, faringe e esôfago [63,64], sendo responsável por cerca de um terço do total de mortes por câncer nos Estados Unidos [63]. Além disso, o risco atribuível do tabagismo como agente etiológico do câncer de pulmão é superior a 90% [65], o que o torna potencialmente susceptível a medidas preventivas de saúde pública, medidas essas que podem ser mais eficazes se forem direcionadas a populações específicas com base em resultados empíricos. Outros fatores etiológicos, como a exposição a poeiras minerais, sílica, asbesto e pesticidas, também foram relacionados ao câncer de pulmão no Brasil [66].

O tabagismo é a causa mais importante do câncer de pulmão, com clara relação dose-resposta e, usualmente, com longo período de latência entre o início e o surgimento do câncer, em geral em torno de 30 anos. Estima-se que o fumo seja responsável por aproximadamente 85% dos casos na América do Norte e Europa [67,68] e os demais 15% sejam devidos a fatores ocupacionais [69].

Apesar das significativas taxas de morbidade, mortalidade e, particularmente, letalidade, o carcinoma broncogênico é uma doença potencialmente prevenível, uma vez que tanto os fatores ligados ao estilo de vida, a exemplo do tabagismo, como fatores ambientais, particularmente as exposições industriais, têm sido identificados como exercendo um importante papel na etiologia da doença [70,71]. O nível de exposição a substâncias cancerígenas nos locais de trabalho varia de país para país e, em determinado país, de região para região. Estas variações dependem do nível de desenvolvimento, do grau de modernização e de incorporação de tecnologia nos processos industriais e, ainda, da vigilância exercida nos ambientes de trabalho. Do ponto de vista das ações de saúde pública, é relevante determinar os fatores ocupacionais vinculados ao câncer, de forma a removê-los ou controlá-los. É mais fácil intervir sobre a exposição ocupacional do que sobre fatores relacionados a hábitos pessoais, fortemente influenciados pela cultura da sociedade [72].

Além dos hábitos pessoais, tais como o uso do tabaco e padrões alimentares, exposição ocupacional a agentes cancerígenos, como hidrocarbonetos aromáticos

políciclos (PAH), outros fatores relevantes para o surgimento de câncer são os fatores biológicos, como hepatite viral B e infecção pelo papilomavírus humano [73].

O Benzo [a] pireno é um membro da família PAH, e é frequentemente utilizado como padrão que tem demonstrado ser um potente agente cancerígeno de pulmão em modelos animais de câncer de pulmão. A carcinogênese seletiva do pulmão após a exposição ao Benzo [a] pireno pode ser uma consequência de muitos fatores bioquímicos, incluindo aquelas que afetam absorção, metabolismo, e reparação do DNA [74].

Há quase 150 anos a relação entre câncer e alteração na coagulação foi sugerida por Trousseau [75]; posteriormente, ficou claro o maior risco que os pacientes oncológicos têm de desenvolverem fenômenos tromboembólicos. Isto pode ser consequência da ativação do sistema de coagulação pelas células neoplásicas ou pelas terapias empregadas (quimioterapias e cirurgias). Tais fenômenos podem ainda ser a primeira manifestação do câncer apresentando mesmo com anticoagulação adequada [76].

Com a constante multiplicação celular, há a necessidade de que novos vasos sanguíneos sejam formados para que haja a nutrição destas células. A manutenção e o acúmulo de massa dessas células formam os tumores malignos e elas também podem adquirir a capacidade de se desprenderem do tumor e de migrarem, invadindo inicialmente os tecidos vizinhos, podendo chegar ao interior de um vaso sanguíneo ou linfático e, através destes, disseminarem-se, chegando a órgãos distantes do local onde o tumor se iniciou, formando as metástases [77].

O câncer de pulmão é o tumor com maior impacto em mortalidade, e ainda em ascensão no mundo inteiro [78,79]. No Brasil, o câncer de pulmão é responsável por 12% das mortes por câncer nos últimos 30 anos. Apesar do problema crescente, seu tratamento pouco evoluiu desde a consagração dos esquemas baseados em platina na década de 1980. As curvas de sobrevida parecem não mudar significativamente apesar de novos quimioterápicos, terapias-alvo, radioterapia conformacional, adjuvância e neo-adjuvância. O maior conhecimento sobre a patogenia e a patofisiologia da doença pode sugerir novas terapias ou facilitar o entendimento do insucesso de outras. Neste contexto, a relação destas células doentes com os tecidos sãos e seus sistemas surge como área promissora, talvez sem a pretensão de definir a cura para uma doença que depende de múltiplas variáveis, mas com a perspectiva de melhorar o controle local ou da disseminação das neoplasias [78].

A indústria farmacêutica vem desenvolvendo drogas administradas por via oral para tratar o câncer com efeitos tóxicos menos agressivos, os quais além de bem toleráveis, também são de fácil manejo. Dentre as drogas antineoplásicas circulantes no mercado internacional, 5% são orais, porém dentre as drogas estudadas 25 % são orais [80]. As

vantagens e as desvantagens das novas drogas orais são discutidas por vários autores que citam como principais vantagens a conveniência para o paciente, eliminação da necessidade do acesso venoso, menos tempo fora de casa e do trabalho, e ainda alguns medicamentos são associados com menos efeitos colaterais, causando um forte impacto na qualidade de vida dos pacientes. As desvantagens incluem variação na absorção dos medicamentos, a adesão do paciente, o manejo dos efeitos colaterais e o custo dos medicamentos [81].

Atualmente, estão em expansão as linhas de pesquisas para novos compostos anti-neoplásicos e sua avaliação em vários sistemas tumorais e cultura de tecidos, objetivando selecionar compostos mais efetivos para o tratamento e controle das neoplasias [82,83]. A cancerologia experimental é de grande valia para o estudo dos diversos aspectos relacionados aos processos neoplásicos em humanos. O modelo animal para o estudo de tumores ganhou um novo impulso na última década, após constatar-se que animais desenvolvem o câncer por motivos semelhantes aos humanos [84]. Estudos recentes demonstram que uma variedade de substâncias químicas isoladas de plantas apresentam alguma atividade terapêutica. E muitas dessas substâncias tiveram como base para seu descobrimento estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos [85,86]. Inicialmente, os extratos brutos de plantas nativas brasileiras testadas, *in vivo* e *in vitro*, têm contribuído favoravelmente no processo anti-neoplásico [87].

A utilização de plantas como fonte de produtos terapêuticos acompanha a história da humanidade e, apesar do enorme desenvolvimento da síntese química atualmente, 25% das drogas prescritas no mundo são de origem vegetal. Entre 2001 e 2002 quase um quarto dos fármacos mais vendidos no mundo eram obtidos diretamente ou derivados de fontes naturais [88]. Trinta por cento das novas substâncias químicas descobertas entre 1981 e 2002 são produtos naturais ou derivados desses. Outros 20% dessas novas moléculas são produtos sintetizados mimetizando estruturas encontradas na natureza [88,89]. Diversos fatores têm impulsionado a busca de novas drogas de origem vegetal: a descoberta de drogas eficazes para o combate ao câncer; estudos sobre a biodiversidade e a preservação das espécies; falta de acesso da maioria da população aos medicamentos modernos, fazendo com que vias alternativas mais baratas sejam oferecidas. Por outro lado, a falta de informação e o mau uso dos medicamentos geralmente provocam o aparecimento de reações colaterais graves ou então o insucesso do tratamento, causando descrença na sua eficácia. Acompanhando esses fatos, houve o ressurgimento de algumas práticas alternativas como: cromoterapia, florais, homeopatia, medicina chinesa, medicina ayurveda e outros [90].

A utilização de plantas como fontes de produtos eficazes na prevenção, tratamento e controle de doenças é devido, principalmente, à existência de metabólitos secundários associados aos mecanismos de sobrevivência e de defesa da própria planta. Neste contexto, o uso de produtos derivados de plantas medicinais tem sido particularmente benéfico quando aplicado a enfermidades relacionadas a infecções por microrganismos diversos, aos sistemas nervoso e cardiovascular, a distúrbios metabólicos, aos de origem imunológica e inflamatória, assim como no combate ao câncer. Esses metabólitos pertencem a várias classes de compostos quimicamente definidos [91].

Vários compostos isolados de plantas e vegetais, de natureza química diversificada, têm demonstrado algum tipo de ação farmacológica, principalmente aqueles que possuem, na sua estrutura, um grupamento fenólico, representados por taninos [92-94], cumarinas [95,96], antraquinonas [93,97], lectinas, óleos essenciais, saponinas e terpenóides. Na última década, especial atenção tem sido dada ao potencial antioxidante dos flavonóides [98], contribuindo na redução de doenças cardiovasculares [99,100], no câncer [101,102] e do envelhecimento precoce [103].

A convivência e o aprendizado com os mais diferentes grupos étnicos trouxeram valiosas contribuições para o desenvolvimento da pesquisa em produtos naturais, do conhecimento da relação íntima entre a estrutura química de um determinado composto e suas propriedades biológicas e da inter-relação animais/insetos-planta. Neste sentido, a natureza forneceu muitos modelos moleculares que fundamentaram estudos de relação estrutura-atividade (SAR) e inspiraram o desenvolvimento da síntese orgânica clássica. Vários são os exemplos que poderiam ilustrar este extenso e fascinante assunto [104].

Os avanços tecnológicos permitiram um maior conhecimento da fisiopatologia dos cânceres e o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes, contribuindo para o aumento da sobrevida e da qualidade de vida dos indivíduos com neoplasias. De acordo com a literatura internacional, mesmo com os avanços significativos nesta área, muitos indivíduos utilizam terapias alternativas e/ou complementares, dentre as quais a fitoterapia, em associação com os medicamentos convencionais. Alguns estudos indicam que as plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais podem provocar interações importantes com os medicamentos, especialmente através do sistema enzimático CYP450 e a bomba de efluxo P-gp. Como os antineoplásicos apresentam uma estreita faixa terapêutica, estas interações podem promover sérias implicações clínicas. O comportamento de aderência ao tratamento convencional é outro fator que pode influenciar a resposta terapêutica [105].

Nos últimos cinquenta anos, a pesquisa de novas drogas anticâncer introduziu na terapêutica cerca de 70 medicamentos. Atualmente, a natureza tem se destacado como fonte de novos agentes ativos para uma grande diversidade de doenças. Nos últimos 25 anos, dentre os novos fármacos aprovados, cerca de 30% são produtos naturais ou derivados destes. Entretanto, em se tratando dos fármacos anticancerígenos, este número sobe para 42%, por exemplo, segundo Newman & Cragg (2013) [106]. Observa-se também o crescimento das vendas de produtos medicinais que em 1997 era de aproximadamente US\$ 23 milhões e saltou para US\$ 31 milhões em 2002 [107].

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade [108]. Ao longo do tempo têm sido registrados variados procedimentos clínicos tradicionais utilizando plantas medicinais. Apesar da grande evolução da medicina alopática a partir da segunda metade do século XX, existem obstáculos básicos na sua utilização pelas populações carentes, que vão desde o acesso aos centros de atendimento hospitalares à obtenção de exames e medicamentos. Estes motivos, associados com a fácil obtenção e a grande tradição do uso de plantas medicinais, contribuem para sua utilização pelas populações dos países em desenvolvimento. E é cada vez mais freqüente o uso de plantas medicinais das medicinas tradicionais indú e chinesa, completamente desconhecidas dos povos ocidentais [109]. A medicina tradicional chinesa desenvolveu-se com tal grandiosidade e eficiência que até hoje muitas espécies e preparados vegetais medicinais são estudados na busca pelo entendimento de seu mecanismo de ação e no isolamento dos princípios ativos.

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) 65 a 80% da população mundial, especialmente em países em desenvolvimento, ainda confiam nos produtos a base de plantas medicinais no tratamento de suas doenças, ou utiliza a medicina tradicional (ou alternativa, não convencional, não ortodoxa ou medicina complementar) na atenção primária à saúde [110]. Esses produtos são utilizados para várias finalidades, sob diversas combinações (com medicamentos alopáticos, homeopáticos, entre outros) baseados em evidências históricas ou pessoais, onde geralmente não são atribuídos nenhum evento adverso [111,112].

A atenção dirigida pelas autoridades e administrações de saúde para o uso de plantas medicinais aumentou consideravelmente nos últimos anos, por diferentes razões e em diferentes setores. Incentivo em investimentos públicos em plantas medicinais tem sido feito pela OMS desde 1978, observando-se crescente aceitação da fitoterapia por profissionais de saúde da atenção básica assim como a observação do aumento de seu uso pela população [113]. Nos países em desenvolvimento, isto resultou principalmente na decisão de levar mais

a sério a medicina tradicional e de explorar a possibilidade de utilizá-la em cuidados primários de saúde. Em outros países as autoridades de saúde foram obrigadas a adotar medidas impostas pelo interesse do público no uso de plantas medicinais [114,115].

Ainda hoje nas regiões mais pobres do país e até mesmo nas grandes cidades brasileiras, plantas medicinais são comercializadas em feiras livres, mercados populares e encontradas em quintais residenciais. As observações populares sobre o uso e a eficácia de plantas medicinais contribuem de forma relevante para a divulgação das potencialidades terapêuticas dos vegetais, prescritos com frequência, pelos efeitos medicinais que produzem, apesar de não terem seus constituintes químicos conhecidos. Dessa forma, usuários de plantas medicinais de todo o mundo, mantêm a prática do consumo de fitoterápicos, com bases nas informações terapêuticas que foram sendo acumuladas durante séculos. De maneira indireta, este tipo de cultura medicinal desperta o interesse de pesquisadores em estudos envolvendo áreas multidisciplinares, como por exemplo botânica, farmacologia e fitoquímica, que juntas enriquecem os conhecimentos sobre a inesgotável fonte medicinal natural: a flora mundial [116].

Os agentes hoje conhecidos com ação sobre o câncer podem ser classificados em dois grupos. O primeiro é constituído por drogas que inibem a iniciação do processo carcinogênico e o segundo, por drogas que inibem a proliferação celular durante as fases de promoção e progressão do câncer. Muitos agentes do primeiro grupo são encontrados em alimentos, como os diterpenos do café e os ácidos sulfídicos do alho [117]. Outro exemplo clássico de quimioprevenção (como é denominada a ação desses agentes) é o elevado consumo do chá verde no oriente, cujos polifenóis possuem atividade comprovada em diversos sistemas fisiológicos [118]. Já os agentes supressores são os mais procurados para o desenvolvimento de novos fármacos, pois atuam após a instalação da doença [117].

Metodologias recentes cada vez mais modernas de isolamento e identificação de compostos de fontes naturais têm propiciado aumento no número de novas estruturas químicas bioativas para inúmeras indicações terapêuticas. Paralelo a esse progresso, desenvolveram-se métodos de *screening* biológicos automatizados (*High Throughput Screening* - HTS) que permitem testar in vitro milhares de substâncias frente a alvos biológicos específicos em curto espaço de tempo [119]. De acordo com Newman, medicamentos derivados de produtos naturais são capazes de tratar 87% das enfermidades humanas categorizadas, incluindo as indicadas como antibacterianas, anticoagulantes, antiparasitárias, imunossupressoras e anticancerígenas [104].

A busca por medicamentos anticancerígenos tem aumentado com vistas a se encontrar tratamentos mais efetivos e seletivos, ou que visem à descoberta de novas

estratégias que impeçam o avanço da doença. Baseadas em avanços significativos na biologia do câncer, as pesquisas buscam moléculas que atuem com mecanismos específicos para cada tipo da enfermidade, como inibição da polimerização da tubulina, atuação no DNA, bloqueadores enzimáticos ou de microtúbulos celulares. Moléculas que atuam pelo último mecanismo citado representam grupo das substâncias mais atrativas e promissoras como anticancerígenas de aplicação clínica para uma grande variedade de câncer [120].

As plantas medicinais têm sido utilizadas tradicionalmente para o tratamento de várias enfermidades. Sua aplicação é vasta e abrange desde o combate ao câncer - estima-se que mais de 60% de todos os pacientes usam métodos alternativos de tratamento no curso de sua doença [121] - até a microrganismos patogênicos [122,123]. As plantas, além de seu uso na medicina popular com finalidades terapêuticas, têm contribuído, ao longo dos anos, para a obtenção de vários fármacos, até hoje amplamente utilizados na clínica, como a emetina, a vincristina, a colchicina, a rutina. A cada momento são relacionadas na literatura novas moléculas, algumas de relevante ação farmacológica como a forskolina e a artemisinina [124]. Para a descoberta do mecanismo de ação desses compostos a biologia molecular disponibiliza ferramentas que permitem determinar os sítios celulares e ou fisiológicos envolvidos nesse processo [125].

Como já salientado, as descobertas de novas drogas anticâncer de origem vegetal tem incentivado as pesquisas nessa área. Um dos exemplos mais importantes é o da *Catharanthus roseus*, conhecida também como *Vinca rosea*, utilizada pela população de Madagascar no tratamento do diabetes. Durante os testes de atividade hipoglicemiante, os extratos dessa espécie produziram granulocitopenia em consequência da supressão da medula óssea dos animais, sugerindo avaliação em modelos de leucemias e linfomas. A confirmação da atividade nesses modelos levou ao isolamento dos alcaloides vimblastina e vincristina que, atualmente, são de grande utilidade no tratamento de leucemias, linfomas e câncer testicular [126-128]. Outra descoberta importante na área de câncer foi o paclitaxel (Taxol), isolado da casca do teixo (*Taxus baccata* e *Taxus brevifolia*), em 1971 [129]. Estudos clínicos revelaram que essa substância era capaz de regredir o câncer de mama e de ovário, resistentes à terapia tradicional [130]. Como essa substância teria que ser extraída de espécies que levam décadas para o seu crescimento, a introdução dessa droga na terapêutica teve que esperar pelo desenvolvimento da síntese química, de extrema complexidade, e pela descoberta de precursores obtidos de fontes renováveis. Essas dificuldades adiaram a introdução do paclitaxel e do docetaxel na terapêutica para a década de 90 [126]. Além do tratamento do câncer de mama e ovário, essas drogas estão sendo

avaliadas no câncer de pulmão, esôfago, cabeça e pescoço [131]. Atualmente 50% dos quimioterápicos utilizados para o tratamento do câncer são provenientes, direta ou indiretamente, de fontes naturais, como plantas, microorganismos e organismos marinhos [126].

Uma novidade é o *Ginkgo biloba* que contribui para a apoptose de células tumorais. Pesquisas recentes mostram que o extrato Egb 761 é capaz de inibir a proliferação celular, e ao mesmo tempo, aumentar a toxicidade celular em hepatocarcinoma humano [132]. Também se demonstrou a habilidade desse extrato em inibir a angiogênese, por meio da regulação negativa do gene codificador do fator de crescimento endotelial (VEGF), causando redução da malignância do tumor. Esses dados apresentam o *Ginkgo biloba* como um potente agente antitumoral, o que abre perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras tanto para o tratamento quanto para a prevenção de diferentes cânceres [133].

Atualmente há estudos com a *Maytenus ilicifolia* que apresenta, atividades antineoplásica e antimicrobiana [134,135]. Cipriani et al. (2004) relatam, ainda a descoberta e caracterização de arabinogalactanas, polímeros essenciais encontrados nas paredes celulares de plantas superiores e que possuem atividade sobre o sistema imunológico. Esse fato pode ajudar a explicar a melhora dos quadros de câncer mediante sua aplicação, já que a maioria, senão a totalidade das drogas antineoplásicas, apresenta grande efeito imunossupressor, principalmente quando associadas a procedimentos cirúrgicos e antiinflamatórios esteroidais como betametasona e dexametasona, uma prática comum nos protocolos antineoplásicos [136].

Além disso, alguns organismos vivos também apresentam potencial terapêutico. Os organismos marinhos são produtores de um grande número de novos protótipos, alguns já sendo avaliados em fases clínicas. A tecnologia envolvida no entendimento dos processos bioquímicos angiogênicos e apoptóticos tem auxiliado na identificação de novas moléculas-alvo, e tem um papel decisivo na identificação de novas drogas antineoplásicas. O Brasil, sendo o país que possui a mais alta biodiversidade em termos de organismos vegetais e animais, está na posição de ser um dos líderes na pesquisa de produtos naturais [137].

O conhecimento que temos sobre o câncer nos mostra que tumores são capazes de escapar do sistema imunológico. Diante disso, pesquisar plantas que possam agir como imunoestimuladoras e que possam aumentar a fraca resposta imune do hospedeiro a estes tumores pode ser chave para a cura desta doença. Além disso, a importância da busca de novos medicamentos entre os produtos naturais pode ser enfatizada pelos seguintes dados:

– Excluídas as derivadas de bactérias, mais de 60% das drogas aprovadas e candidatas a estudos pre-New Drug Analysis (análise de nova droga) pelo US Food and Drug Administration (FDA), órgão responsável pela liberação e regulamentação de medicamentos e alimentos nos Estados Unidos, são obtidas de fontes naturais, sobretudo as utilizadas para o combate ao câncer e a doenças infecciosas.

– Uma auditoria realizada em 1973 indicou que, em um período de 15 anos, 25% dos receituários dispensados nos Estados Unidos continham substâncias ativas obtidas de plantas; 13,3%, substâncias obtidas de microrganismos; e 2,7%, substâncias extraídas de animais. Um percentual muito próximo a esse foi observado em 1990, representando um comércio de aproximadamente US\$ 15 bilhões.

– Das novas drogas aprovadas pelo FDA entre 1983 e 1994, 78% dos antibacterianos são de fonte natural; e dos 31 agentes anticancerígenos (com exceção de seis, de origem bacteriana), 61% são derivados de produtos naturais obtidos segundo um modelo de composto químico existente na natureza.

Diante disso, vários programas de pesquisa de novas drogas têm sido organizados no mundo, inclusive no Brasil, onde as florestas são muito pouco conhecidas do ponto de vista químico e farmacológico. Nos últimos 40 anos o mundo viveu uma verdadeira corrida por medicamentos que pudessem curar o câncer, a malária, a tuberculose, estados de depressão e, mais recentemente, doenças como a AIDS.

Em relação à alguns medicamentos anticancerígenos algum sucesso pode ser observado com as substâncias vincristina, vinblastina, taxol, camptotecina e combretastatina A4. Entre meados dos anos 50 e meados dos anos 80, o National Cancer Institute dos Estados Unidos pesquisou cerca de 600 mil compostos, dentre os quais 114 mil eram extratos de produtos naturais, incluindo fungos, animais e plantas marinhas e terrestres. As substâncias foram testadas em células leucêmicas de ratos em ensaios no animal vivo e em culturas de células. Cerca de 300 apresentaram atividade que merecia estudos mais profundos, resultando em 42 drogas aprovadas pelo FDA. Ao considerarmos que só aproximadamente 20% das plantas terrestres conhecidas foram avaliadas superficialmente para sua atividade farmacológica, e que a biodiversidade terrestre é representada por centenas de milhares de espécies vegetais, ainda há muito trabalho a ser feito [138].

Com estas considerações, o presente trabalho teve como objetivo revisar as plantas medicinais e outros organismos vivos com potencial antitumoral contra câncer de pulmão.

Artigo

Review Article

Medicinal Plants and Other Living Organisms with Antitumor Potential against Lung Cancer

**Luara de Sousa Monteiro, Katherine Xavier Bastos,
José Maria Barbosa-Filho, Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho, Margareth de Fátima
Formiga Melo Diniz, and Marianna Vieira Sobral**

Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Paraíba, 58051-900 João Pessoa, PB, Brazil

Correspondence should be addressed to Marianna Vieira Sobral; mariannavbs@gmail.com

Received 23 April 2014; Revised 5 July 2014; Accepted 8 July 2014; Published 24 July 2014

Academic Editor: Thomas Efferth

Copyright © 2014 Luara de Sousa Monteiro et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Lung cancer is a disease with high morbidity and mortality rates. As a result, it is often associated with a significant amount of suffering and a general decrease in the quality of life. Herbal medicines are recognized as an attractive approach to lung cancer therapy with little side effects and are a major source of new drugs. The aim of this work was to review the medicinal plants and other living organisms with antitumor potential against lung cancer. The assays were conducted with animals and humans, and Lewis lung carcinoma was the most used experimental model. China, Japan, South Korea, and Ethiopia were the countries that most published studies of species with antitumor activity. Of the 38 plants evaluated, 27 demonstrated antitumor activity. In addition, six other living organisms were cited for antitumor activity against lung cancer. Mechanisms of action, combination with chemotherapeutic drugs, and new technologies to increase activity and reduce the toxicity of the treatment are discussed. This review was based on the NAPRALERT databank, Web of Science, and Chemical Abstracts. This work shows that natural products from plants continue to be a rich source of herbal medicines or biologically active compounds against cancer.

1. Introduction

Cancer is a collection of heterogeneous genetic diseases united by common alterations in multiple cellular signaling pathways [1]. Various hallmarks have been proposed for cancer cells. Evasion of programmed cell death or apoptosis has been recognized as one of the main alterations that dictate malignant growth [2]. Furthermore, other features include self-sufficiency in growth signaling, deregulation of cellular energetics, sustained angiogenesis, evasion of immune detection, and tissue invasion and metastasis [1–3]. In addition, two characteristics of cancer that facilitate acquisition of these hallmarks have been described: genome instability and mutation tumor-promoting inflammation [2]. Coordinated processes such as cell proliferation, differentiation, and apoptosis are modified, producing altered cellular phenotypes with these specific characteristics [1, 2].

According to the World Health Organization (WHO), cancer represents noncommunicable diseases responsible for 63% of deaths worldwide, where it is characterized as the second cause of death in western countries [4, 5]. Its incidence is strongly affected by demographic aspects, such as population aging, eating habits, and, in particular, environmental factors such as exposure to ultraviolet rays. The International Agency for Research on Cancer (IARC) estimates that there were 12.7 million new cancer cases in 2008 and that this number is expected to grow to 21.4 million by 2030 [6, 7].

Lung cancer is currently the malignant tumor with the highest mortality rate worldwide, often because it is not detected until there has been substantial progression of the illness, which leads to a significant reduction in quality of life of the patient [8]. Different factors are pointed out as possible causes of lung cancer, including active cigarette smoking, exposure to secondhand cigarette smoke (passive smoking),

pipe and cigar smoking, exposure to indoor and outdoor air pollution, exposure to radiation, and occupational exposure to agents such as asbestos, nickel, chromium, and arsenic [9]. The most important risk factor is smoking [10] and the incidence rates of lung cancer are generally higher among men than women [11]. Lung cancer is classified into nonsmall cell lung carcinoma (NSCLC), including squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and large cell carcinoma, which represents 80% of all lung cancer cases, and the remaining cases are small cell lung carcinoma (SCLC) [11, 12]. Recently, a new classification was published that defined “molecular subtypes” of lung cancer based on specific actionable genetic aberrations [13]. Many strategies have been studied for lung cancer chemoprevention and treatment, including STAT3 pathway inhibition (e.g., curcumin), cell-cycle arrest (e.g., gambogic acid), hTERT silencing, miRNA modulation, iNOS suppression, chitin inhibition, angiotensin receptor blockade, TGF- β antagonism, VEGFR-2/EGFR inhibition (e.g., vandetanib), and Nrf2 activation [14]. Some strategies have been proven effective in human trials, for example, the use of ceritinib, a new ALK (anaplastic lymphoma kinase gene) inhibitor, in patients with advanced lung cancers harboring genetic alterations in ALK, in a phase 1 study [15]. In addition, the study of tumor-associated biomarkers has grown with the aim of reducing the mortality rate of lung cancer by early diagnosis and prognosis [16]. Another approach that has been studied is the use of the cancer stem cell model, which offers new insights into the limitations of current cancer treatments [17]. New opportunities for targeted therapy are under development based on the discovery of multiple molecular mechanisms underlying the development, progression, and prognosis of lung cancer. Among them, the targeted inhibition of the vascular endothelial growth factor (VEGF) or epidermal growth factor (EGF) signaling pathways has been clinically validated in the treatment of advanced NSCLC [18].

Nowadays, surgery, chemotherapy, radiation, hormones, and immunotherapy are the main approaches for the cancer treatment, often supplemented by other complementary and alternative therapies, such as herbal medicines. Although chemotherapy is the method most used, several problems are associated with its use, including limited efficacy, severe toxicity, and multidrug resistance [19].

Plants have a long history of use in the treatment of cancer and continue to be a major source of new drugs [20]. Herbal medicines have been recognized as one of the attractive approaches for lung cancer therapy because they have proven to be useful and effective in sensitizing conventional agents, prolonging patient survival time, preventing side effects of chemotherapy, and improving quality of life in lung cancer patients [21]. A recent cohort study with 453 cancer patients revealed that the percentage of patients using herbal medicines in combination with conventional chemotherapy was approximately 77% [22]. In these cases, natural products as complementary therapy for the treatment of lung cancer were used mainly with the aim of reducing toxicity, alleviating cancer-related symptoms, stimulating the immune system, and even having direct anticancer effects [23].

Many natural products or synthetic analogs are still widely used clinically, for example, the so-called vinca alkaloids, vinblastine and vincristine, isolated from the Madagascar periwinkle, *Catharanthus roseus*, paclitaxel (Taxol), obtained from the leaves of various *Taxus* species, and the two clinically active agents, etoposide and teniposide, which are semisynthetic derivatives of the natural product epipodophyllotoxin [20]. Other promising agents, natural or synthetic analogs, are in the clinical development phase, including flavopiridol [24] and combretastatin A4 [25]. In addition, many compounds obtained from plants or other living organisms, alone or in combination, are still studied by *in vitro* models for determining their mechanisms of action against lung cancer cells [26–37].

The most common forms of therapeutic use of plants worldwide are teas and herbal infusions. Considering that their use has increased in recent years aiming to reduce the risks of cardiovascular disease and cancers, research is going on to characterize this effect. Recent data showed that different teas and herbal infusions widely consumed in Hong Kong, Macau, Taiwan, Mainland China, and many other places in the world have antiproliferative effects against human lung cancer cells [38]. Many cancer patients take these medicines, but their effects at the cellular level are largely unknown. However, different preclinical and clinical studies have shown the antitumor activity of herbal extracts against lung cancer [39]. The data have shown that induction of apoptosis is the major mechanism of action of these extracts. The majority of the articles show the effect of Chinese herbal extracts. Some of them show that the response of lung tumor cells to these extracts was similar to their response to conventional chemotherapeutic drugs, and that their mechanism of action was associated with apoptosis induction [40]. Some examples of medicinal herbs with antitumor activity against lung cancer cells can be cited. *Selaginella tamariscina* is a traditional Chinese herb with antimetastatic effects *in vitro* and *in vivo* against lung cancer cells [41]. *Crocus sativus* L. (Saffron) aqueous extract is widely used as a food additive and in traditional medicine for cancer. Its effects against lung cancer cells were investigated, and antilung cancer activity was associated with induction of apoptosis [31]. The bioactive fraction of *Toona sinensis* leaves inhibited H441 xenograft tumor growth in both therapeutic and preventive experiments. An *in vitro* study revealed that the natural product acts by inducing apoptosis [42]. The methanolic fraction of *Sesbania grandiflora* was found to exert potent antiproliferative effects especially against human lung cancer cell lines. This effect was related to the induction of apoptosis associated with high levels of reactive oxygen species (ROS) intermediates [43]. A study of the combination of active components of *Prunella* revealed that total triterpenes and total phenols had antilung cancer activity and that their combination significantly enhanced the activity. Thus, its efficacy against lung cancer was attributable to multiple components acting at an optimal ratio [44]. *Descurainia sophia* has been traditionally used in Korean medicine. Recent data from the study of gene expression profile found the antitumor effect of the ethanol extract of the seeds of *D. sophia* against lung cancer to be involved with

the regulation of metabolism- and signaling-related pathways [45]. Mountain ginseng butanol extract inhibited lung cancer cell growth by inducing apoptosis. Its mechanisms were associated with a reduction in NF- κ B activity and increase in p53 activity [46].

Substances isolated from various medicinal plants have also been extensively studied for their antitumor activity. [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger (*Zingiber officinale*) showed antiangiogenic activity *in vitro* and *in vivo* and reduced the number of lung metastases in mice receiving B16F10 melanoma cells [47]. Embelin, an active component of fruits of *Embelia ribes*, has been demonstrated to possess a broad spectrum of therapeutic properties, including antitumor activity against lung cancer cells. Recent data indicate the crucial role of p38 and JNK pathways in embelin-induced apoptosis [48]. Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) is a traditional medicine that has been used in China to treat various diseases, including cancer. Tanshinone I is a diterpene isolated from this species, which reduced lung adenocarcinoma tumor growth. The studies of its mechanisms showed that the compound inhibits pulmonary tumor formation in an animal model by downregulation of the cell cycle at S and G2/M phases [27]. A carbazole alkaloid isolated from *Murraya koenigii* Spreng, girinimbine, inhibited lung cancer cell growth by inducing both intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis [49]. Capilliposide, extracted from a traditional Chinese medicine, *Lysimachia capillipes*, induced apoptosis in NSCLC cells. Xenograft tumor growth was significantly decreased after *in vivo* treatment. The *in vitro* data revealed that capilliposide increased the intracellular level of ROS, which activated the mitochondrial apoptotic pathway [50]. *Scutellaria baicalensis* root is used in China as an adjuvant in the chemotherapy of lung cancer. Recently, three compounds were associated with its activity, baicalin, baicalein, and wogonin [51]. Subamolide A, isolated from *Cinnamomum subavenium*, induced lung cancer cell death by ROS generation, which triggers mitotic catastrophe followed by apoptosis [52]. Terpinen-4-ol, a monoterpene component of the essential oils of several aromatic plants, showed its antitumor effect on NSCLC cells by induction of apoptosis, with involvement of the mitochondrial apoptotic pathway [53]. Davallic acid is the major active compound of *Davallia divaricata*, a species traditionally employed in folk medicine for the therapy of lung cancer in Taiwan. Recent data showed that this compound induced oxidative stress and apoptosis in lung cancer cells [54]. Total flavonoids of *Daphne genkwa* inhibited tumor growth and metastasis by protecting the viability of host immunocytes and their proliferation potential and selectively inhibiting tumor cell proliferation. In this fraction, daphnodorin B was the predominant constituent [55].

In addition, many studies have shown the use of combined therapy of herbal medicines or natural substances with chemotherapeutic drugs to enhance their antitumor effects and/or reduce their toxicity. The combination of Xiao-Ai-Ping, a traditional Chinese medicine, and cisplatin promotes the infiltration and function of CD8⁺ T cells and thus enhances the growth-inhibitory effects of cisplatin on LLC xenografts [56]. *Marsdenia tenacissima* has long been used

as a remedy to treat cancer in China. Its combination with gefitinib, an orally active tyrosine kinase inhibitor, improved gefitinib efficacy in NSCLC regardless of EGFR status [57, 58]. The combined therapy of plants extracts, *Phyllanthus emblica* and *Terminalia bellerica*, with doxorubicin or cisplatin resulted in a synergistic effect and the possibility of reducing the doses of the chemotherapeutic drugs [59]. Fuzheng Fangai pill (FZFA), a traditional Chinese formula, is widely used for cancer treatment. Recent studies showed that FZFA combined with cyclophosphamide (CTX) strongly reduced the growth and metastatic rate of LLC through inhibition of the SOCS/JAK-STAT pathway and inflammatory cytokine responses. In addition, it was observed that the combination had greater activity than CTX alone [60]. Osthole is a natural compound extracted from a number of medicinal plants. The combination of osthole and cisplatin, one of the most active chemotherapeutic agents in lung cancer treatment, resulted in greater efficacy in growth inhibition and apoptosis induction [61]. Meta-analysis of randomized trials showed that *Astragalus*-based Chinese herbal medicine may increase the effectiveness of platinum-based chemotherapy when combined with chemotherapy [62]. A clinical study showed that the combination of Chinese drugs and conventional chemotherapy in NSCLC patients can enhance short-term therapeutic efficacy in the treatment of NSCLC and prolong patients' median survival time, but it did not find any evident impact on median time to progression [63].

New technologies are in development to enhance the activity and reduce the toxicity of natural products during the research of new therapies. Liposomes may be a promising delivery system for drugs in cancer treatment, including lung cancer [64]. The development of liposome-based cisplatin drug called Lipoplatin was beneficial in reducing the nephrotoxicity of cisplatin, the drug of choice for the treatment of NSCLC. Lipoplatin is anticipated to complete phase III clinical trial testing in 2013 and 2014 [65]. β -elemene, a sesquiterpene vinyl monomer isolated first from *Curcuma wenyujin* (Zingiberaceae) rhizome, is present in Chinese herbs and plants. Different studies with this compound have shown efficient antitumor activity including inhibiting angiogenesis, inducing tumor cell apoptosis, enhancing radiosensitivity, and favorable chemotherapeutic effects in combination with other anticancer agents. In addition, β -elemene has only slight side effects. However, the clinical application of β -elemene was limited by its hydrophobic property, poor stability, and low bioavailability. Phase II clinical trials with β -elemene are in development, and aiming to improve of its pharmacokinetics new delivery systems are being produced, including liposome-based delivery systems of β -elemene. The authors emphasize that β -elemene liposomes will be critical for future clinical applications of β -elemene in lung cancer treatment [66]. Herbal extracts have also been studied using new technologies. The ethanolic extract of *Polygala senega* (EEPS) caused apoptosis in lung cancer cell line A549. Its poly-(lactic-co-glycolic) acid (PLGA) nanoparticle-encapsulated form enhanced cellular entry and bioavailability and inhibited the growth of lung cancer cells better than EEPS. The apoptosis of A549 cells was associated with decreased expression of survivin and

PCNA mRNA and increased expression of caspase-3 and p53 mRNAs of A549 cells. The authors showed that the formulation of EEPS-loaded PLGA nanoparticles was more effective than EEPS, probably due to more aqueous dispersion after nanoencapsulation, and concluded that the nanoencapsulated ethanolic root extract of *P. senega* may serve as a potential chemopreventive agent against lung cancer [67].

In the course of our continuing search for bioactive natural plant products, we have published reviews on crude plant extracts and plant-derived compounds with potential uses [68–77]. Moreover, our group has also reviewed the medicinal and poisonous plants of Northeast Brazil [78], among others [79–84].

The search was carried out in the Web of Science, Chemical Abstracts, and NAPRALERT (acronym for the University of Illinois Natural Products ALERT service) databanks. The references found in the searches were later consulted. For details on the mechanism-based bioassays utilized for antitumor activity, the original references should be consulted.

2. Results and Discussion

Natural products have been increasingly used worldwide to treat various diseases, including cancer. Herbal medicines and phytochemicals can be potent agents for lung cancer chemoprevention and treatment by regulating multimolecular targets involved in angiogenesis, metastasis, and severe side effects; only provided quality control and reproducibility issues are solved [21]. Compared with the conventional drugs used in cancer treatment, the toxicity of medicinal plants may seem trivial; however, it is a serious public health problem. Several medicinal plants are considered toxic and can cause serious damage to the health of patients. Therefore, the assessment of the toxicity of medicinal plants, as well as their herbal preparations, is essential to determine the applicability of the sample as a pharmacological drug [85].

In the current review, we present medicinal plants, distributed in diverse parts of the world, with antitumor activity against different *in vivo* lung cancer models (Table 1). The effectiveness of the medicinal plants depended on the type of drug studied and the bioassay model. Thus, it was possible to classify the extracts as active or inactive, and the mechanisms of action studied were discussed.

Celastraceae was the most cited family for antitumor activity in lung cancer models, followed by Araliaceae, Euphorbiaceae, and Fabaceae. *Maytenus serrata* was the only species studied of the family Celastraceae, showing antitumor activity for its fruit, root, and stem wood. *Eleutherococcus senticosus* and *Panax ginseng* red type were the evaluated species of the family Araliaceae. Among the four mentioned for *P. ginseng* red type, one of the studies showed the antitumor activity of this species against lung adenoma induced by different carcinogenic agents. Studies with *P. ginseng* were carried out with the ethanol-insoluble fraction, obtained from the fractionated water extract. The tumor was induced by a single subcutaneous (*s.c.*) injection of benzo[α]pyrene (BP), and the treatment with *P. ginseng* significantly inhibited lung tumor incidence. The investigation of the mechanisms of

action showed proliferation of splenocytes and generation of activated killer cells *in vitro*, suggesting immunomodulatory effects [86].

Euphorbia esula, *Euphorbia fischeriana*, *Euphorbia ingens*, and *Croton macrostachys* were the most studied Euphorbiaceae species. All of them showed significant antitumor activity against lung cancer models. Crotepoide, a novel cyclohexane diepoxide obtained from *C. macrostachys* and alcoholic extracts of the fruits of this species, inhibited the growth of LLC in mice [87].

Among the active species of the family Fabaceae, *Sophora flavescens* and *Cassia garrettiana* were cited. The methanol extract of *C. garrettiana* was found to contain the substances identified as cassigaryl A and piceatannol. The extract and isolated substances inhibited tumor growth and metastasis in LLC-bearing mice. In addition, cassigaryl A and piceatannol inhibited plasmin activity and the formation of capillary-like networks of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs), suggesting that the effects of cassigaryl A could be due to the inhibition of plasmin activity and formation of tubes (angiogenesis) from HUVECs [88, 89].

Viva-Natural, a natural product extracted from the dietary seaweed *Undaria pinnatifida* (Alariaceae), demonstrated therapeutic activity and moderate prophylactic activity against LLC in allogeneic mice. This product enhanced the natural cytolytic activity of peritoneal macrophages against KB cells as targets in an *in vitro* assay. The data therefore suggest that the antitumor effect of Viva-Natural may be indirect through the activation of nonspecific immune systems [90]. The antitumor potential against LLC has been evaluated in comparison with standard synthetic immunomodulators. The effect of Viva-Natural has been found to be superior to that of isoprinosine but inferior to that of MVE-2 (pyran copolymer) [91]. The combination therapy of Viva-Natural and standard anticancer drugs was additively or synergistically effective [90]. Cisplatin, 5-fluorouracil, and vincristine at low doses that were not effective when given alone, manifested antitumor activity when combined with the polysaccharide fraction of Viva-Natural, against implanted LLC (intraperitoneal, *i.p.*) in syngeneic mice. However, an additional effect on the immune system was not observed when the polysaccharide fraction of Viva-Natural was combined with the anticancer drugs at low doses. Thus, the mechanism of action of the beneficial combination is not yet clear [92].

Brucea javanica (Simaroubaceae) showed the anticarcinoma effect against brain metastasis as a complication of lung cancer. The results of this study showed that the median survival duration (15 months in the treatment group versus 10 months in the control group) and the quality of life of the patients in the combination of radiotherapy and intravenous (*i.v.*) injection of 10% *Brucea javanica* emulsion was much better than in the radiotherapy alone group (control). The results suggest that the *B. javanica* emulsion treatment group exhibited a synergistic action with radiotherapy in the treatment of brain metastasis as a complication of lung cancer [93]. Another study with this herbal extract showed that the preoperative *i.v.* emulsion of 10% *B. javanica* oil may improve surgical treatment of NSCLC [94].

TABLE I: Medicinal plants and other organisms with antitumor potential against lung cancer.

Family and botanical name	Origin	Part used	Extract	Model	Mammal tested	Result	Reference
<i>Yucca aloifolia</i>	USA	Flowers	Agavaceae MeOH extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[120]
<i>Undaria pinnatifida</i>	Hawaii	Commercial sample of thallus pacific	Alariaceae Type of extract not stated	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[90]
	Hawaii	Commercial sample of thallus pacific	H ₂ O-insoluble extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[90]
	Japan	Commercial sample of thallus pacific	H ₂ O Extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[91]
	Japan	Dried thallus pacific	Polysaccharide fraction	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[92]
<i>Semecarpus anacardium</i>	India	Dried fruit	Anacardiaceae CHCl ₃ extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[121]
<i>Apis mellifera</i>	Croatia	Fresh venom	Apidae Venom	Decreased number of lung metastases	Mouse	Active	[119]
<i>Ervatamia heyneana</i>	India	Leaf	Apocynaceae MeOH extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[122]
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	USSR	Root	ARALIACEAE EtOH (16%) extract	Chemical induced tumor	Mouse	Active	[123]
	South Korea	Dried root	H ₂ O extract	Mice exposed to benzopyrene	Mouse	Active	[86]
	South Korea	Dried root	H ₂ O extract	Aflatoxin-induced lung adenoma	Mouse	Active	[124]
	South Korea	Dried root	H ₂ O extract	Fluorenyl-induced lung adenoma	Mouse	Inactive	[124]
<i>Panax ginseng</i>	South Korea	Dried root	H ₂ O extract	DMBA-induced lung adenoma	Mouse	Inactive	[124]
	South Korea	Dried root	H ₂ O extract	Urethane-induced lung adenoma	Mouse	Active	[124]
<i>Calamus rotang</i>	India	Aerial parts	Arecaceae EtOH-H ₂ O (50%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[125]
<i>Tagetes minuta</i>	Ethiopia	Aerial parts	Asteraceae H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[126]
<i>Maytenus serrata</i>	Ethiopia	Fruit	Celastraceae EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[127]
	Ethiopia	Stemwood	EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[127]
	Ethiopia	Root	EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[127]
	Kenya	Root	EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[127]
	Kenya	Stemwood	EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[127]

TABLE 1: Continued.

Family and botanical name	Origin	Part used	Extract	Model	Mammal tested	Result	Reference
<i>Chlorella vulgaris</i>	Pacific (Japan)	Dried cells	Chlorellaceae Chromatographic fraction	Ca-lung-3LL	Mouse	Active	[101]
<i>Cladonia leptoclada</i>	New Zealand	Thallus	Cladoniaceae EtOH-H ₂ O (1:1) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[95]
<i>Croton macrostachys</i>	Ethiopia	Fruit	Euphorbiaceae EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[87]
<i>Euphorbia esula</i>	USA	Aerial parts	EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[128]
<i>Euphorbia fischeriana</i>	USA	Entire plant	EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[129]
<i>Euphorbia ingens</i>	China	Dried entire plant	EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[130]
<i>Euphorbia ingens</i>	South Africa	Fresh stem	EtOH-H ₂ O (1:1) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[131]
<i>Jatropha gossypifolia</i>	Costa Rica	Root	H ₂ O extract	Ca-Lewis lung	Mouse	Inactive	[132]
	Costa Rica	Root	EtOH (95%) extract	Ca-Lewis lung	Mouse	Inactive	[133]
<i>Cassia garrettiana</i>	Thailand	Dried heartwood	Fabaceae MeOH extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[88]
<i>Sophora flavescens</i>	Thailand	Dried heartwood	MeOH extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[89]
<i>Sutherlandia frutescens</i>	China	Dried root	Type of extract not stated	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[134]
	South Africa	Fresh flowers	EtOH-H ₂ O (1:1) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[131]
			Ganodermataceae				
	Taiwan	Dried fruit body	H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[116]
	Taiwan	Dried fruit body	EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[116]
	Taiwan	Dried fruit body	H ₂ O extract in combination with adriamycin	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[116]
	Taiwan	Dried fruit body	H ₂ O extract in combination with cisplatin	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[116]
<i>Ganoderma lucidum</i>	Taiwan	Dried fruit body	H ₂ O extract in combination with fluorouracil	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[116]
	Taiwan	Dried fruit body	H ₂ O extract in combination with methotrexate	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[116]
	Taiwan	Dried fruit body	H ₂ O extract in combination with imexon	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[116]
	Taiwan	Dried fruit body	H ₂ O extract in combination with thioguanine	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[116]
	Taiwan	Dried mycelium	Hot H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[135]
	South Korea	Mycelium	Hot H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[136]
	Japan	Dried fruit body	H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[117]
<i>Pelargonium graveolens</i>	China	Dried root	Geraniaceae Type of extract not stated	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[134]
<i>Phellinus linteus</i>	South Korea	Mycelium	Hymenochaetaceae Polysaccharide fraction	Cancer cell line NCI-H23	Mouse	Active	[102]

TABLE 1: Continued.

Family and botanical name	Origin	Part used	Extract	Model	Mammal tested	Result	Reference
<i>Allium sativum</i>	Japan	Aged bulb	Liliaceae Aged garlic extract used	Sarcoma-I80 and LL/2 lung carcinoma cells	Mouse	Active	[103, 104]
<i>Viscum album</i>	Germany	Dried aerial parts	Loranthaceae H ₂ O soluble fraction	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[137]
	England	Commercial sample of leaf + stem	Type of extract not stated	Small cell lung	Human adult	Active	[100]
	Switzerland	Commercial sample of entire plant	H ₂ O Ext	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[96]
<i>Thespesia populnea</i>	India	Fruit	Malvaceae EtOH-H ₂ O (1:1) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[125]
<i>Hibiscus syriacus</i>	Taiwan	Dried root bark	Acetone extract	Ca-human lung	Mouse	Inactive	[138]
<i>Memecylon umbellatum</i>	India	Leaf	Melastomataceae EtOH-H ₂ O (1:1) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[125]
<i>Mirabilis multiflora</i>	USA	Root	Nyctaginaceae H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[139]
<i>Nyssa sylvatica</i>	Not stated	Stem bark	Nyssaceae H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[140]
<i>Lophira lanceolata</i>	Nigeria	Root bark	Ochnaceae EtOH-H ₂ O (1:1) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[141]
<i>Oscillatoria acutissima</i> strain B.1	Hawaii	Freeze-dried organism	Oscillatoriaceae Type of extract not stated	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[142]
<i>Chelidonium majus</i>	Austria	Dried entire plant	Papaveraceae Alkaloid fraction	Lung cancer	Human adult	Active	[105]
<i>Patinopecten yessoensis</i>	Pacific (Japan)	Fresh organism	Pectinidae Polysaccharide fraction	Cells human embryonic lung	Mouse	Inactive	[143]
<i>Nigella sativa</i>	India	Seed	Ranunculaceae EtOH-H ₂ O (50%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[125]
	Singapore	Commercial sample of seed	Chromatographic fraction	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[106]
<i>Morinda citrifolia</i>	Hawaii	Dried fruit juice	Rubiaceae EtOH insoluble fraction	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[144]
<i>Bruguiera sexangula</i>	Papua-New Guinea	Stem bark	Rhizophoraceae EtOH (95%) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[145]
<i>Schisandra propinqua</i>	China	Dried root + stem	Schisandraceae Hot H ₂ O extract	Ca-human lung	Human adult	Active	[109]

TABLE 1: Continued.

Family and botanical name	Origin	Part used	Extract	Model	Mammal tested	Result	Reference
<i>Brucea javanica</i>	China	Dried part not specified	Type of extract not stated	Lung cancer	Human adult	Active	[93]
	China	Seed	Seed oil	Squamous carcinoma and adenocarcinoma	Human adult	Active	[94]
	China	Seed	Seed oil	The extract showed a therapeutic effect for lung cancers	Human adult	Active	[146]
	China	Seed	Fixed oil	Patients with lung cancer	Human adult	Active	[147]
<i>Withania somnifera</i>	India	Dried root	Solanaceae EtOH (95%) extract	Lung adenomas	Mouse	Active	[110]
	India	Dried entire plant	EtOH (95%) extract	Lung adenomas	Mouse	Active	[148]
<i>Camellia sinensis</i>	China	Dried leaf	Theaceae Polyphenolic fraction	Lung cancer	Mouse	Active	[149]
	China	Green leaf	Tea	Lung cancer	Human adult	Active	[112]
	China	Black leaf	Leaves	Reduced tumor multiplicity and volume in nnk treated mice	Mouse	Active	[114]
<i>Hypsizygus marmoreus</i> <i>Lentinus edodes</i>	Japan	Dried fruit	Tricholomataceae H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Active	[115]
	Japan	Dried fruit body	H ₂ O extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[150]
<i>Viola odorata</i>	South Africa	Fresh leaf	Violaceae EtOH-H ₂ O (1 : 1) extract	Ca-lewis lung	Mouse	Inactive	[131]

The extract of the lichen *Cladonia leptoclada* showed significant inhibitory activity against LLC in mice. In this study, an active extract was fractionated, and the principal tumor-inhibitory constituent was characterized and identified as l-usnic acid [95].

Extracts of mistletoe (commercial sample of *Viscum album* leaf and stem) have been used for medicinal purposes for several centuries and are known to contain alkaloids with cytotoxic effects *in vitro* and *in vivo* [96]. The administration of mistletoe induced tumor growth inhibition and reduction of metastases, associated with immunomodulation. The authors reported that although lectins represent a class of active components studied of mistletoe origin, it is not likely that they alone are responsible for all effects of the plant extracts [97, 98]. A randomized phase II study of mistletoe combined with carboplatin-containing regimens was conducted in advanced NSCLC patients. No effects on quality of life or total adverse events were seen. Nevertheless, chemotherapy dose reductions, severe nonhaematological side effects, and hospitalizations were less frequent in patients treated with mistletoe, warranting further investigation as a modifier of chemotherapy-related toxicity [99]. In another study, a patient with SCLS was treated initially with extracts of mistletoe and homoeopathic treatment and appeared to respond. Subsequently, radiotherapy was given and the patient lived for five years and seven months [100]. According to the authors, the acknowledgment of the *Viscum album* extract as a phytotherapeutic adjuvant may lead to its use together with other treatments in advanced cancer biotherapy [97, 98].

Different fractions derived from the unicellular green alga *Chlorella vulgaris*, strain CK22, were tested in relation to antitumor activity against lung cancer. The most active fraction consisted of galactose-rich carbohydrate (56.1%) and protein (36.3%), suggesting that the protein moiety of the glycoprotein is mainly related to the expression of antilung cancer activity [101].

A study with *Phellinus linteus* showed that the polysaccharide fraction inhibited tumor growth in NCI-H23-implanted mice and reduced the frequency of pulmonary metastasis of B16F10 melanoma. Also studied was combination therapy with the polysaccharide fraction and Adriamycin. Although the combination was more effective in inhibiting tumor growth, this effect was not observed on the metastases [102].

Garlic (*Allium sativum*) is a common plant used mainly as a food, and it is a medicinal herb commonly used worldwide. The aged garlic extract (AGE) inhibited the growth of LL/2 lung carcinoma (syngeneic) cells transplanted into mice. AGE stimulated the proliferation of mouse spleen cells and the release of cytokines, increased NK activities, and enhanced phagocytosis by peritoneal macrophages. AGE treatment also stimulated the reactivity of lymphocytes in response to cytokines or mitogens. Therefore, it was observed that the immunostimulant effect was associated with antitumor activity [103, 104].

A clinical assay showed that treatment with *Chelidonium majus* (preparation Ukrain) in nine men with histologically proven lung cancer, previously untreated, induced an increase in the proportion of total T-cells and a significant decrease

in the percentage of T-suppressor cells. The restoration of cellular immunity was accompanied by an improvement in the clinical course of the disease. This effect was particularly pronounced in patients who responded to further chemotherapy. The authors concluded that Ukrain can be immunologically effective in lung cancer patients and can improve cellular immune response [105].

The *in vivo* antitumor effect of a fraction of an ethanolic extract of *Nigella sativa* seeds was studied on LLC-implanted (s.c.) mice. This fraction prolonged the life span of the mice and produced significant tumor inhibition. Alpha-hederin, a triterpene saponin, was obtained from this fraction, which induced significant dose-dependent tumor inhibition, suggesting that the activity is related to the presence of this compound. However, the underlying mechanism(s) of antitumor activity of alpha-hederin remains to be established [106].

The stems and roots of *Schisandra propinqua* are a major component of the Manshanxiang Complex, a herbal medicine preparation used for the treatment of lung carcinoma in several hospitals of Yunnan Province in China [107]. In addition, the water extract from the stems and roots of *S. propinqua* shows activity against LLC in animal tests [108]. The triterpenoid manwuweizic acid, isolated from its alcoholic extract, exhibited significant inhibitory activity against LLC, suggesting that this compound is probably a major anticancer active principle of the plant [108, 109].

Review articles about the chemical properties, therapeutic benefits, and toxicity of *Withania somnifera* (ashwagandha, WS), one of the most important herbs of Ayurveda (the traditional system of medicine in India), have been published. The antitumor activity was described in different *in vitro* and *in vivo* experimental models, including urethane-induced lung adenoma in mice. The data showed that the ethanol extract of *W. somnifera* significantly reduced tumor incidence. In addition to providing protection from carcinogenic effects, the treatment also reversed the adverse effects of urethane on total leukocyte count, lymphocyte count, body weight, and mortality [110, 111].

Current studies have demonstrated that green tea polyphenols, obtained from *Camellia sinensis*, are powerful antioxidants with anticarcinogenic properties. The primary catechins in green tea are epicatechin, epicatechin-3-gallate, epigallocatechin, and epigallocatechin-3-gallate. A clinical study investigated the chemopreventive effects of green tea and coffee among cigarette smokers. The results suggest that green tea polyphenols may have an antimutagenic effect against smoke-induced mutations in humans by blocking the cigarette-induced increase in sister-chromatid exchange frequency. It has also been shown that cultured human lung cells (A549) pretreated with green tea polyphenols and then exposed to a cigarette smoke solution or H₂O₂ had a reduced incidence of DNA strand breaks. Pretreatment with green tea polyphenols also reduced the overall toxicity of H₂O₂ as determined by cell growth after exposure. These results suggest that green tea polyphenols may inhibit DNA damage and other mutations in cells exposed to oxidants and that this effect is associated with anticarcinogenic properties [112]. A recent article published evidence from epidemiologic studies on cancer prevention by green tea. Various epidemiologic

studies have examined the association between green tea consumption and lung cancer risk. The inconsistent results of those studies could be partly a result of the potential confounding effect of smoking. The data revealed that the protective effect of green tea consumption on lung cancer risk was confined to nonsmokers [113].

The effects of black tea obtained from *C. sinensis* were also studied. The administration of black tea polyphenols through the drinking water significantly inhibited 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) and induced early bronchial cell proliferation in the short-term model. In long-term studies, administration of black tea, after a single dose of NNK, inhibited the progression of adenoma to adenocarcinoma. The cell proliferation rate in adenomas was also suppressed by black tea treatment. The authors related that such activities, at the early and late stages of lung tumorigenesis, may be important for the cancer-chemopreventive activities of black tea [114].

The antitumor activity of *Hypsizigus marmoreus*, an edible mushroom, was investigated against syngeneic tumor, LLC. *H. marmoreus* increased the life span, inhibited the activity of spontaneous tumor metastasis, and decreased the number of metastatic nodules. These effects were observed only after *i.p.* administration, but not as much by oral administration, and the data showed increased immune activity by competent cells [115].

Among the other living organisms with antitumor activity against lung cancer, *Ganoderma lucidum* (a medicinal fungus) was the most studied and has been used traditionally for the prevention and treatment of cancers for a long time in traditional Chinese medicine [37]. In this review, there were eleven reports describing the species *G. lucidum* (Ganodermataceae), where eight of them investigated the combination of *G. lucidum* extracts with antineoplastic drugs. This study showed that an aqueous extract of *G. lucidum*, called "Ling-Zhi or holy mushroom" in traditional Chinese medicine, significantly increased the life span of LLC-implanted syngeneic C57BL/6 mice, when administered *i.p.* alone or in combination with cytotoxic antitumor drugs (Adriamycin, fluorouracil, thioguanine, methotrexate, and cisplatin) or a synthetic immunomodulator (Imexon) [116]. In another study, the authors suggested that the antitumor and antimetastatic activities of the triterpenoid fraction of *G. lucidum* against LLC-implanted mice may be due to the inhibition of tumor-induced angiogenesis. The compound identified as ganoderic acid F was obtained from the acidic fraction of the triterpenoid fraction of the fruit bodies of *G. lucidum* as an active substance that inhibited the angiogenesis [117]. Recent data showed that triterpenes of *G. lucidum* have antilung cancer activity *in vitro* and *in vivo* via enhancement of immunomodulation and induction of cell apoptosis [37]. In addition, *G. tsugae*, another well-cultivated species of *Ganoderma*, was evaluated against lung cancer cells. The results revealed that the natural product inhibited the viability of H23/0.3 cells (doxorubicin-resistant lung adenocarcinoma) *in vitro* and *in vivo* and enhanced the growth-suppressive effect of doxorubicin on H23/0.3 cells. This effect is associated with the downregulation of the PI3K/Akt signaling

pathway. The authors suggest that *G. tsugae* may be a useful adjuvant therapeutic agent in the treatment of lung cancer [118].

To evaluate the effect of the bee venom on the tumor growth and metastasis formation, a transplantable mammary carcinoma (MCA) was used in the syngeneic CBA mouse. The results showed that the bee venom suppressed the tumor growth and prolonged the survival of the animals compared to the controls, after *s.c.* or *i.v.* administration. However, the antimetastatic activity was observed only after *i.v.* administration, indicating that the antitumor effect of the bee venom could be highly dependent on the route of injection [119].

Considering all the countries covered in the present study, China, Japan, South Korea, and Ethiopia were those that published the most studies of species with antitumor activity against lung cancer: ten works from China, eight works from Japan, and four publications from South Korea and Ethiopia each. The most used cell model for the investigation of antitumor activity against lung cancer was LLC. Of the 58 studies that showed this cell line as the experimental model used, 44 showed its sensitivity to the samples tested. Those data indicated that this cell line is the most used model worldwide to evaluate the antitumor activity in lung cancer cells. Other models cited in few studies included NSCLC and adenomas.

3. Conclusions

Several countries have studied medicinal plants with antitumor potential, including against lung cancer. Because many species are active in different experimental models, the natural products from plants continue to be a rich source of herbal medicines or biologically active compounds. There is a need for further studies on the standardization or chemical characterization of the extracts used. With respect to pharmacological studies, most of them were performed in mice. However, there were also studies with humans for various species of plants. This review shows that many medicinal herbs have been examined for antilung cancer activity, presenting important results that provide insight into their use for the treatment of cancer. However, despite many studies showing the evaluation of possible mechanisms of action of these compounds, the majority of studies still presented only preliminary screening data and therefore did not describe any mechanism of action. For these studies, they are classified only as "active." In addition, new research findings have shown extracts as potential phytotherapeutic adjuvants in advanced lung cancer therapy. This could lead to greater safety and benefits for people, contributing to a better access to health care and thereby a better quality of life of patients with lung cancer.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments

The authors thank the University of Illinois at Chicago, USA, for the use of the NAPRALERT database for this study and A. Leyva for the English revision of the paper. Thanks are in order also for the financial support provided by CAPES/CNPq/PRONEX-FAPESQ.

References

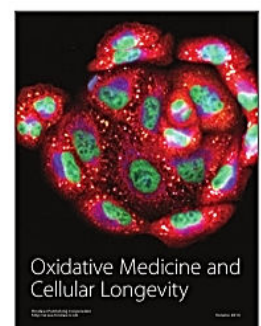
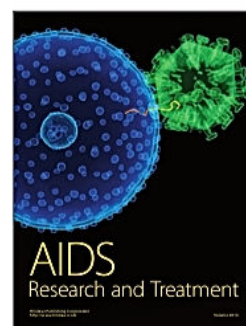
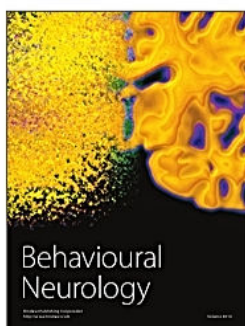
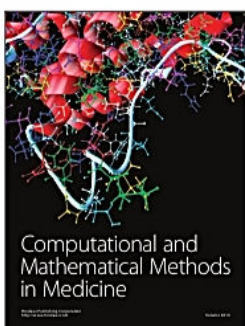
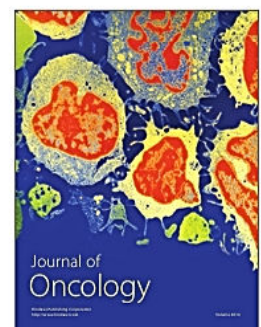
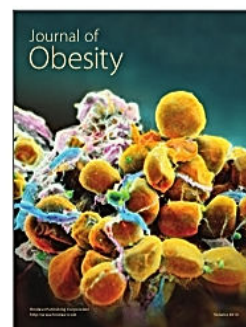
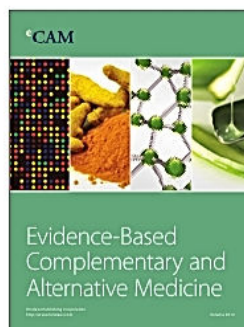
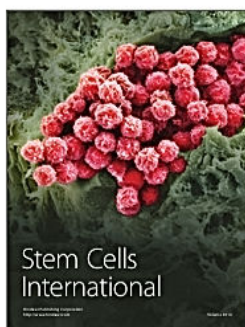
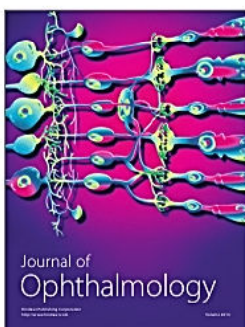
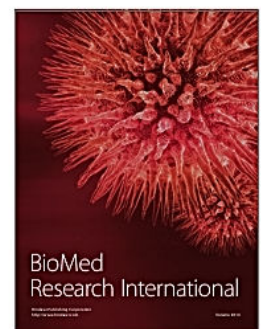
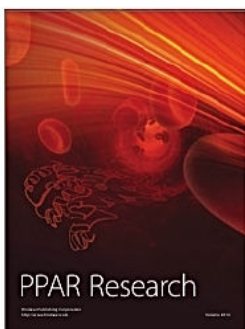
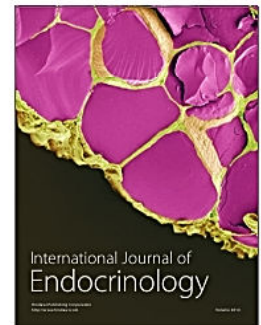
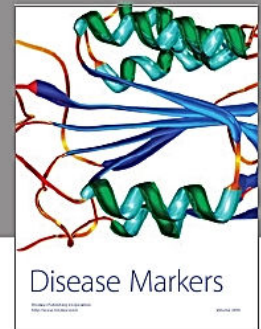
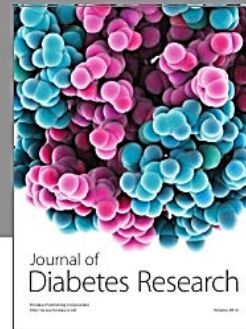
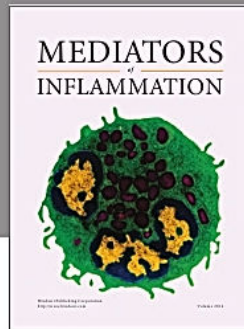
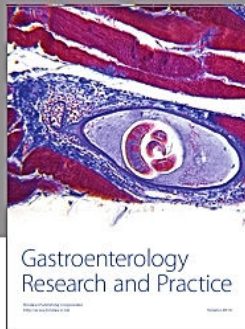
- [1] J. Luo, N. L. Solimini, and S. J. Elledge, "Principles of cancer therapy: Oncogene and non-oncogene addiction," *Cell*, vol. 136, no. 5, pp. 823–837, 2009.
- [2] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of cancer: the next generation," *Cell*, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 2011.
- [3] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "The hallmarks of cancer," *Cell*, vol. 100, no. 1, pp. 57–70, 2000.
- [4] K. Kashfi, "Dysfunctional cell signaling dynamics in oncology: diagnostic, prognostic and treatment opportunities," *Biochemical Pharmacology*, vol. 85, no. 5, pp. 595–596, 2013.
- [5] A. Alwan, D. R. MacLean, L. M. Riley et al., "Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries," *The Lancet*, vol. 376, no. 9755, pp. 1861–1868, 2010.
- [6] J. Ferlay, D. M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008," *European Journal of Cancer*, vol. 46, no. 4, pp. 765–781, 2010.
- [7] IARC, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Cancer Base*, International Agency for Research on Cancer, 2011.
- [8] D. W. Ford, K. A. Koch, D. E. Ray, and P. A. Selecky, "Palliative and end-of-life care in lung cancer," *Chest*, vol. 143, no. 5, pp. e498S–e512S, 2013.
- [9] A. J. Alberg, M. V. Brock, J. G. Ford, J. M. Samet, and S. D. Spivack, "Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines," *Chest*, vol. 143, no. 5, pp. 1–29, 2013.
- [10] W. N. Rom, J. G. Hay, T. C. Lee, Y. Jiang, and K.-M. Tchou-Wong, "Molecular and genetic aspects of lung cancer," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 161, no. 4, pp. 1355–1367, 2000.
- [11] R. L. M. Duarte and M. E. M. Paschoal, "Marcadores moleculares no câncer de pulmão: papel prognóstico e sua relação com o tabagismo," *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 32, no. 1, pp. 56–65, 2005.
- [12] A. Jemal, T. Murray, E. Ward et al., "Cancer statistics, 2005," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 55, no. 1, pp. 10–30, 2005.
- [13] L. West, S. J. Vidwans, N. P. Campbell et al., "A novel classification of lung cancer into molecular subtypes," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 2, Article ID e31906, 2012.
- [14] A. K. Greenberg, J. Tsay, K. Tchou-Wong, A. Jorgensen, and W. N. Rom, "Chemoprevention of lung cancer: prospects and disappointments in human clinical trials," *Cancers*, vol. 5, no. 1, pp. 131–148, 2013.
- [15] A. T. Shaw, D.-W. Kim, R. Mehra et al., "Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, pp. 1189–1197, 2014.
- [16] Y. Zhang, D. Yang, L. Weng, and L. Wang, "Early lung cancer diagnosis by biosensors," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, no. 8, pp. 15479–15509, 2013.
- [17] R. M. Reddy, M. Kakarala, and M. S. Wicha, "Clinical trial design for testing the stem cell model for the prevention and treatment of cancer," *Cancers*, vol. 3, no. 2, pp. 2696–2708, 2011.
- [18] M. Méndez, A. Custodio, and M. Provencio, "New molecular targeted therapies for advanced non-small-cell lung cancer," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 3, no. 1, pp. 30–56, 2011.
- [19] W. Tan, J. Lu, M. Huang et al., "Anti-cancer natural products isolated from chinese medicinal herbs," *Chinese Medicine*, vol. 6, no. 1, article 27, pp. 1–15, 2011.
- [20] G. M. Cragg and D. J. Newman, "Natural products: a continuing source of novel drug leads," *Biochimica et Biophysica Acta—General Subjects*, vol. 1830, no. 6, pp. 3670–3695, 2013.
- [21] S. Jeong, W. Koh, B. Kim, and S. Kim, "Are there new therapeutic options for treating lung cancer based on herbal medicines and their metabolites?" *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 138, no. 3, pp. 652–661, 2011.
- [22] M. A. Richardson and J. D. White, "Complementary/alternative medicine and cancer research: a national initiative," *Cancer Practice*, vol. 8, no. 1, pp. 45–48, 2000.
- [23] B. Gerber, C. Scholz, T. Reimer, V. Briesse, and W. Janni, "Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review," *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 95, no. 3, pp. 199–209, 2006.
- [24] H. H. Sedlacek, "Mechanisms of action of flavopiridol," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 38, no. 2, pp. 139–170, 2001.
- [25] S. Kapoor, "Combretastatin A4 and its emerging antineoplastic effects," *Surgery*, vol. 153, no. 6, p. 881, 2013.
- [26] C.-T. Yeh, C.-L. Su, C.-Y. F. Huang et al., "A preclinical evaluation of antimycin A as a potential antilung cancer stem cell agent," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 910451, 13 pages, 2013.
- [27] Y.-T. Tung, H.-L. Chen, C.-Y. Lee et al., "Active component of Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bunge), Tanshinone I, attenuates lung tumorigenesis via inhibitions of VEGF, Cyclin A, and Cyclin B expressions," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 319247, 10 pages, 2013.
- [28] S. Mohan, S. I. Abdelwahab, S. Cheah et al., "Apoptosis effect of girinimbine isolated from *Murraya koenigii* on lung cancer cells in vitro," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 689865, 12 pages, 2013.
- [29] X. Kang, Z. Xu, Y. Gong et al., "Bafalin reverses HGF-induced resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer cells via blockage of Met/PI3k/Akt Pathway and induction of apoptosis," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 243859, 9 pages, 2013.
- [30] Z.-H. Fei, K. Wu, Y.-L. Chen, B. Wang, S.-R. Zhang, and S.-L. Ma, "Capilliposide isolated from *Lysimachia capillipes* hemsl. Induces ROS generation, cell cycle arrest, and apoptosis in human nonsmall cell lung cancer cell lines," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2014, Article ID 497456, 11 pages, 2014.
- [31] S. Samarghandian, A. Borji, S. K. Farahmand, R. Afshari, and S. Davoodi, "*Crocus sativus* L. (Saffron) stigma aqueous extract induces apoptosis in alveolar human lung cancer cells through caspase-dependent pathways activation," *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 417928, 12 pages, 2013.
- [32] C.-C. Wu, T.-H. Chen, B.-L. Liu et al., "Destruxin B isolated from entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae* induces apoptosis via a Bcl-2 family-dependent mitochondrial

- pathway in human nonsmall cell lung cancer cells," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 548929, 11 pages, 2013.
- [33] B. Y. Kim, J. Lee, S. J. Park, O. S. Bang, and N. S. Kim, "Gene expression profile of the A549 human non-small cell lung carcinoma cell line following treatment with the seeds of *descurainia sophia*, a potential anticancer drug," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 584604, 13 pages, 2013.
- [34] S. Rupachandra and D. V. L. Sarada, "Induction of apoptotic effects of antiproliferative protein from the seeds of *borreria hispida* on lung cancer (A549) and cervical cancer (HeLa) cell lines," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 179836, 8 pages, 2014.
- [35] A. Kowitdamrong, P. Chanvorachote, B. Sritularak, and V. Pongrakhananon, "Moscatilin inhibits lung cancer cell motility and invasion via suppression of endogenous reactive oxygen species," *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 765894, 11 pages, 2013.
- [36] P. Narrima, M. Paydar, C. Y. Looi et al., "*Persea Declinata* (Bl.) Kosterm Bark crude extract induces apoptosis in MCF-7 cells via G₀/G₁ cell cycle arrest, Bcl-2/Bax/Bcl-xl signaling pathways and ROS generation," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2014, Article ID 248103, 14 pages, 2014.
- [37] Y.-H. Yu, H.-P. Kuo, H.-H. Hsieh et al., "Ganoderma tsugae induces S phase arrest and apoptosis in doxorubicin-resistant lung adenocarcinoma H23/0.3 cells via modulation of the PI3K/Akt signaling pathway," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, Article ID 371286, 13 pages, 2012.
- [38] F. Li, S. Li, H.-B. Li, G.-F. Deng, W.-H. Ling, and X.-R. Xu, "Antiproliferative activities of tea and herbal infusions," *Food & Function*, vol. 4, no. 4, pp. 530–538, 2013.
- [39] C. Kaewpiboon, K. Lirdprapamongkol, C. Srisomsap et al., "Studies of the in vitro cytotoxic, antioxidant, lipase inhibitory and antimicrobial activities of selected Thai medicinal plants," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 12, article 217, 2012.
- [40] D. Sadava, J. Ahn, M. Zhan, M.-L. Pang, J. Ding, and S. E. Kane, "Effects of four Chinese herbal extracts on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells," *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 49, no. 4, pp. 261–266, 2002.
- [41] S. F. Yang, S. C. Chu, S. J. Liu, Y. C. Chen, Y. Z. Chang, and Y. S. Hsieh, "Antimetastatic activities of *Selaginella tamariscina* (Beauv.) on lung cancer cells *in vitro* and *in vivo*," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 110, no. 3, pp. 483–489, 2007.
- [42] C. Yang, Y. Huang, C. Wang et al., "Antiproliferative and antitumorogenic activity of *Toona sinensis* leaf extracts in lung adenocarcinoma," *Journal of Medicinal Food*, vol. 13, no. 1, pp. 54–61, 2010.
- [43] S. Pajaniradje, K. Mohankumar, R. Pamidimukkala, S. Subramanian, and R. Rajagopalan, "Antiproliferative and apoptotic effects of *Sesbania grandiflora* leaves in human cancer cells," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 474953, 11 pages, 2014.
- [44] L. Feng, X.-B. Jia, J. Jiang et al., "Combination of active components enhances the efficacy of *Prunella* in prevention and treatment of lung cancer," *Molecules*, vol. 15, no. 11, pp. 7893–7906, 2010.
- [45] B. Y. Kim, J. Lee, S. J. Park, O. S. Bang, and N. S. Kim, "Gene expression profile of the A549 human non-small cell lung carcinoma cell line following treatment with the seeds of *descurainia sophia*, a potential anticancer drug," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 584604, 13 pages, 2013.
- [46] J. W. Hwang, J. H. Oh, H.-S. Yoo et al., "Mountain ginseng extract exhibits anti-lung cancer activity by inhibiting the nuclear translocation of NF- κ B," *The American Journal of Chinese Medicine*, vol. 40, no. 1, pp. 187–202, 2012.
- [47] E.-C. Kim, J.-K. Min, T.-Y. Kim et al., "[6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 335, no. 2, pp. 300–308, 2005.
- [48] D. R. Avisetti, K. S. Babu, and S. V. Kalivendi, "Activation of p38/JNK pathway is responsible for embelin induced apoptosis in lung cancer cells: transitional role of reactive oxygen species," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 1, Article ID e87050, 2014.
- [49] S. Mohan, S. I. Abdelwahab, S. C. Cheah et al., "Apoptosis effect of girinimbine isolated from *Murraya koenigii* on lung cancer cells *in vitro*," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 689865, 12 pages, 2013.
- [50] Z.-H. Fei, K. Wu, Y.-L. Chen, B. Wang, S.-R. Zhang, and S.-L. Ma, "Capilliposide isolated from *Lysimachia capillipes* Hemsl. Induces ROS generation, cell cycle arrest, and apoptosis in human nonsmall cell lung cancer cell lines," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2014, Article ID 497456, 11 pages, 2014.
- [51] J. Gao, H. Zhao, P. J. Hylands, and O. Corcoran, "Secondary metabolite mapping identifies *Scutellaria* inhibitors of human lung cancer cells," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 53, no. 3, pp. 723–728, 2010.
- [52] J. Hung, C. Wen, Y. Hsu et al., "Subamolide a induces mitotic catastrophe accompanied by apoptosis in human lung cancer cells," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 828143, 15 pages, 2013.
- [53] C.-S. Lin, Y.-J. Chen, J. J. W. Chen et al., "Terpinen-4-ol induces apoptosis in human nonsmall cell lung cancer *in vitro* and *in vivo*," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, Article ID 818261, 13 pages, 2012.
- [54] A. Cheng, W. Chang, Y. Cheng, K. Chen, and T. Chang, "The effects of davalliac acid from *Davallia divaricata* blume on apoptosis induction in A549 lung cancer cells," *Molecules*, vol. 17, no. 11, pp. 12938–12949, 2012.
- [55] W. Zheng, X. Gao, C. Chen, and R. Tan, "Total flavonoids of *Daphne genkwa* root significantly inhibit the growth and metastasis of Lewis lung carcinoma in C57BL6 mice," *International Immunopharmacology*, vol. 7, no. 2, pp. 117–127, 2007.
- [56] W. Li, Y. Yang, Z. Ouyang et al., "Xiao-Ai-Ping, a TCM injection, enhances the antigrowth effects of cisplatin on lewis lung cancer cells through promoting the infiltration and function of CD8⁺ T Lymphocytes," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 879512, 9 pages, 2013.
- [57] S.-Y. Han, H.-R. Ding, W. Zhao, F. Teng, and P.-P. Li, "Enhancement of gefitinib-induced growth inhibition by *Marsdenia tenacissima* extract in non-small cell lung cancer cells expressing wild or mutant EGFR," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 14, article 165, 2014.
- [58] A. I. Calderón, C. Terreaux, M. P. Gupta, and K. Hostettmann, "In vitro cytotoxicity of 11 Panamanian plants," *Fitoterapia*, vol. 74, no. 4, pp. 378–383, 2003.

- [59] K. Pinmai, S. Chunlarattanabhorn, C. Ngamkitidechakul, N. Soonthornchareon, and C. Hahnvajjanawong, "Synergistic growth inhibitory effects of *Phyllanthus emblica* and *Terminalia bellerica* extracts with conventional cytotoxic agents: doxorubicin and cisplatin against human hepatocellular carcinoma and lung cancer cells," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 10, pp. 1491–1497, 2008.
- [60] S. Liu, X.-M. Wang, and G.-W. Yang, "Action mechanism of fuzheng fangai pill combined with cyclophosphamide on tumor metastasis and growth," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2014, Article ID 494528, 11 pages, 2014.
- [61] X. Xu, Y. Zhang, D. Qu et al., "Combined anticancer activity of osthole and cisplatin in NCI-H460 lung cancer cells *in vitro*," *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 5, no. 3, pp. 707–710, 2013.
- [62] M. McCulloch, C. See, X. Shu et al., "Astragalus-based Chinese herbs and platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 3, pp. 419–430, 2006.
- [63] Y. Z. Chen, Z. D. Li, F. Gao, Y. Zhang, H. Sun, and P. P. Li, "Effects of combined Chinese drugs and chemotherapy in treating advanced non-small cell lung cancer," *Chinese Journal of Integrative Medicine*, vol. 15, no. 6, pp. 415–419, 2009.
- [64] A. K. Babu, A. Templeton, A. Munshi, and R. Ramesh, "Nanoparticle-based drug delivery for therapy of lung cancer: progress and challenges," *Progress and Challenges*, vol. 2013, Article ID 863951, 11 pages, 2013.
- [65] "Liposomal cisplatin (Nanoplatin) for advanced non-small cell lung cancer—first line (2012)," <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/liposomal-cisplatin-nanoplatin-for-advanced-non-sm/>.
- [66] M. Chen, J. Zhang, S. Yu et al., "Anti-lung-cancer activity and liposome-based delivery systems of β -elemene," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, Article ID 259523, 5 pages, 2012.
- [67] A. R. Khuda-Bukhsh, S. Paul, S. S. Bhattacharyya, and N. Boujedaini, "Anticancer potentials of root extract of *Polygala senega* and its PLGA nanoparticles-encapsulated form," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, Article ID 517204, 13 pages, 2011.
- [68] J. S. Silva, M. D. Moura, R. A. G. Oliveira, M. F. F. Diniz, and J. M. Barbosa-Filho, "Natural product inhibitors of ovarian neoplasia," *Phytomedicine*, vol. 10, no. 2-3, pp. 221–232, 2003.
- [69] J. E. R. Honório Júnior, P. M. Soares, C. L. Melo et al., "Atividade farmacológica da monocrotalina isolada de plantas do gênero *Crotalaria*," *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 20, no. 3, pp. 453–458, 2010.
- [70] R. N. Almeida, D. S. Navarro, and J. M. Barbosa-Filho, "Plants with central analgesic activity," *Phytomedicine*, vol. 8, no. 4, pp. 310–322, 2001.
- [71] H. S. Falcão, J. A. Leite, J. M. Barbosa-Filho et al., "Gastric and duodenal antiulcer activity of alkaloids: a review," *Molecules*, vol. 13, no. 12, pp. 3198–3223, 2008.
- [72] N. Z. T. de Jesus, H. de Souza Falcão, I. F. Gomes et al., "Tannins, peptic ulcers and related mechanisms," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 13, no. 3, pp. 3203–3228, 2012.
- [73] L. G. Rocha, J. R. G. S. Almeida, R. O. Macêdo, and J. M. Barbosa-Filho, "A review of natural products with antileishmanial activity," *Phytomedicine*, vol. 12, no. 6-7, pp. 514–535, 2005.
- [74] G. R. M. Lima, C. A. Montenegro, C. L. F. Almeida, P. F. Athayde-Filho, J. M. Barbosa-Filho, and L. M. Batista, "Database survey of anti-inflammatory plants in South America: a review," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 12, no. 4, pp. 2692–2749, 2011.
- [75] H. S. Falcão, I. R. Mariath, M. F. F. M. Diniz, L. M. Batista, and J. M. Barbosa-Filho, "Plants of the American continent with antiulcer activity," *Phytomedicine*, vol. 15, no. 1-2, pp. 132–146, 2008.
- [76] K. S. L. de Mota, G. E. N. Dias, M. E. F. Pinto et al., "Flavonoids with gastroprotective activity," *Molecules*, vol. 14, no. 3, pp. 979–1012, 2009.
- [77] A. L. Souto, J. F. Tavares, M. S. da Silva, M. F. F. M. de Diniz, P. F. de Athayde-Filho, and J. M. Barbosa-Filho, "Anti-inflammatory activity of alkaloids: an update from 2000 to 2010," *Molecules*, vol. 16, no. 10, pp. 8515–8534, 2011.
- [78] M. D. F. Agra, K. N. Silva, I. J. L. D. Basílio, P. F. De Freitas, and J. M. Barbosa-Filho, "Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil," *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, vol. 18, no. 3, pp. 472–508, 2008.
- [79] F. L. Silva, D. C. H. Fischer, J. F. Tavares, M. S. Silva, P. F. De Athayde-Filho, and J. M. Barbosa-Filho, "Compilation of secondary metabolites from *Bidens pilosa* L.," *Molecules*, vol. 16, no. 2, pp. 1070–1102, 2011.
- [80] L. J. Quintans Jr., J. R. G. S. Almeida, J. T. Lima et al., "Plants with anticonvulsant properties—a review," *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, vol. 18, pp. 798–819, 2008.
- [81] F. C. F. Sousa, C. T. V. Melo, M. C. O. Citó et al., "Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais," *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 18, no. 4, pp. 642–654, 2008.
- [82] J. R. Filho, H. de Sousa Falcão, L. M. Batista, J. M. B. Filho, and M. R. Piuvezam, "Effects of plant extracts on HIV-1 protease," *Current HIV Research*, vol. 8, no. 7, pp. 531–544, 2010.
- [83] J. M. Barbosa-Filho, A. A. Alencar, X. P. Nunes et al., "Sources of alpha-, beta-, gamma-, delta- and epsilon-carotenes: a twentieth century review," *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, vol. 18, no. 1, pp. 135–154, 2008.
- [84] C. L. F. de Almeida, H. D. S. Falcão, G. R. D. M. Lima et al., "Bioactivities from marine algae of the genus *Gracilaria*," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 12, no. 7, pp. 4550–4573, 2011.
- [85] V. F. Veiga Junior, A. C. Pinto, and M. A. M. Maciel, "Plantas medicinais: segura?" *Química Nova*, vol. 28, pp. 519–528, 2005.
- [86] Y. S. Yun, Y. S. Lee, S. K. Jo, and I. S. Jung, "Inhibition of autochthonous tumor by ethanol insoluble fraction from *Panax ginseng* as an immunomodulator," *Planta Medica*, vol. 59, no. 6, pp. 521–524, 1993.
- [87] S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, P. Coggon, A. T. McPhail, and G. A. Sim, "Crotopoxide, a novel cyclohexane diepoxide tumor inhibitor from *Croton macrostachys*," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 90, no. 11, pp. 2982–2983, 1968.
- [88] Y. Kimura, K. Baba, and H. Okuda, "Inhibitory effects of active substances isolated from *Cassia garrettiana* heartwood on tumor growth and lung metastasis in lewis lung carcinoma-bearing mice (Part 1)," *Anticancer Research*, vol. 20, no. 5, pp. 2899–2906, 2000.
- [89] Y. Kimura, K. Baba, and H. Okuda, "Inhibitory effects of active substances isolated from *Cassia garrettiana* heartwood on tumor growth and lung metastasis in Lewis lung carcinoma-bearing mice (part 2)," *Anticancer Research*, vol. 20, no. 5, pp. 2923–2930, 2000.

- [90] E. Furusawa and S. Furusawa, "Anticancer activity of a natural product, viva-natural, extracted from *Undaria pinnatifida* on intraperitoneally implanted Lewis lung carcinoma," *Oncology*, vol. 42, no. 6, pp. 364–369, 1985.
- [91] E. Furusawa and S. Furusawa, "Anticancer potential of Viva-Natural, a dietary seaweed extract, on Lewis lung carcinoma in comparison with chemical immunomodulators and on cyclosporine-accelerated AKR leukemia," *Oncology*, vol. 46, no. 5, pp. 343–349, 1989.
- [92] E. Furusawa and S. Furusawa, "Antitumor potential of low-dose chemotherapy manifested in combination with immunotherapy of viva-natural, a dietary seaweed extract, on Lewis lung carcinoma," *Cancer Letters*, vol. 50, no. 1, pp. 71–78, 1990.
- [93] Z. Q. Wang, Y. M. Chen, G. W. Jin, and S. S. Lin, "Combined therapy of brain metastasis in lung cancer," *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, vol. 1, pp. 36–38, 1995.
- [94] S. C. Wu, "Preoperative intravenous drip of an anti-tumor Chinese herb preparation, *Brucea javanica* oil emulsion (Ya Dan Zi Emulsion) for lung cancer," *Shang-Hai I Hsueh*, vol. 14, pp. 273–275, 1991.
- [95] S. M. Kupchan and H. L. Kopperman, "l-Usnic acid: tumor inhibitor isolated from lichens," *Experientia*, vol. 31, no. 6, p. 625, 1975.
- [96] T. A. Khwaja, C. B. Dias, and S. Pentecost, "Recent studies on the anticancer activities of mistletoe (*Viscum album*) and its alkaloids," *Oncology*, vol. 43, no. 1, pp. 42–50, 1986.
- [97] N. Zarkovic, S. Mang, T. Vukovic et al., "An overview on anticancer activities of the *Viscum Album* extract Isorel," *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, vol. 16, no. 1, pp. 55–62, 2001.
- [98] J. M. Braun, H. L. Ko, J. M. Schierholz, D. Weir, C. C. Blackwell, and J. Beuth, "Application of standardized mistletoe extracts augment immune response and down regulates metastatic organ colonization in murine models," *Cancer Letters*, vol. 170, no. 1, pp. 25–31, 2001.
- [99] G. Bar-Sela, M. Wollner, L. Hammer, A. Agbarya, E. Dudnik, and N. Haim, "Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study," *European Journal of Cancer*, vol. 49, no. 5, pp. 1058–1064, 2013.
- [100] G. W. Bradley and A. Clover, "Apparent response of small cell lung cancer to an extract of mistletoe and homeopathic treatment," *Thorax*, vol. 44, no. 12, pp. 1047–1048, 1989.
- [101] K. Noda, N. Ohno, K. Tanaka et al., "A new type of biological response modifier from *Chlorella vulgaris* which needs protein moiety to show an antitumor activity," *Phytotherapy Research*, vol. 12, no. 5, pp. 309–319, 1998.
- [102] S. B. Han, C. W. Lee, Y. J. Jeon et al., "The inhibitory effect of polysaccharides isolated from *Phellinus linteus* on tumor growth and metastasis," *Immunopharmacology*, vol. 41, no. 2, pp. 157–164, 1999.
- [103] E. Kyo, N. Uda, A. Suzuki et al., "Immunomodulation and antitumor activities of aged garlic extract," *Phytomedicine*, vol. 5, no. 4, pp. 259–267, 1998.
- [104] E. Kyo, N. Uda, S. Kasuga, Y. Itakura, and H. Sumiyoshi, "Garlic as an immunostimulant," in *Immunomodulatory Agents from Plants*, H. Wagner, Ed., pp. 273–288, Birkhäuser, Basel, Switzerland, 1999.
- [105] A. Staniszevski, B. Slesak, J. Kolodziej, A. Harlozinska-Szmyrka, and J. W. Nowicky, "Lymphocyte subsets in patients with lung cancer treated with thiophosphoric acid alkaloid derivatives from *Chelidonium majus* L. (Ukrain)," *Drugs under Experimental and Clinical Research*, vol. 18, no. 63, pp. 63–67, 1992.
- [106] S. S. M. Kumara and B. T. K. Huat, "Extraction, isolation and characterisation of antitumor principle, α -hederin, from the seeds of *Nigella sativa*," *Planta Medica*, vol. 67, no. 1, pp. 29–32, 2001.
- [107] School of Hygiene, *Report of Treatment for Lung Carcinoma Using Manshanxiang Complex*, In-house Publication, Yuxi District, China, 1980.
- [108] G.-H. Xu, Z. Yang, G.-H. Zhou, and T.-H. He, *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, vol. 15, no. 3, p. 432, 1984.
- [109] J. Liu, M. Huang, and Y. Tao, "Anwuweizonic acid and manwuweizic acid, the putative anticancer active principle of *Schisandra propinqua*," *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 66, no. 3, pp. 414–415, 1988.
- [110] L. Mishra, B. B. Singh, and S. Dagenais, "Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review," *Alternative Medicine Review*, vol. 5, no. 4, pp. 334–346, 2000.
- [111] N. Singh, P. Verma, B. R. Pandey, and M. Gilca, "Role of withania somnifera in prevention and treatment of cancer: an overview," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, vol. 3, no. 4, pp. 274–279, 2011.
- [112] M. D. Brown, "Green tea (*Camellia sinensis*) extract and its possible role in the prevention of cancer," *Alternative Medicine Review*, vol. 4, no. 5, pp. 360–370, 1999.
- [113] J.-M. Yuan, "Cancer prevention by green tea: evidence from epidemiologic studies," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 98, no. 6, pp. 1676S–1781S, 2013.
- [114] G. Yang, Z. Wang, S. Kim et al., "Characterization of early pulmonary hyperproliferation and tumor progression and their inhibition by black tea in a 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis model with A/J mice," *Cancer Research*, vol. 57, no. 10, pp. 1889–1894, 1997.
- [115] H. Saitoh, W. Feng, T. Matsuzawa, and T. Ikekawa, "Antitumor activity of *Hypsizygus marmoreus*. II. preventive effect against lung metastasis of Lewis lung carcinoma," *Yakugaku Zasshi*, vol. 117, no. 12, pp. 1006–1010, 1997.
- [116] E. Furusawa, S. C. Chou, S. Furusawa, A. Hirazumi, and Y. Dang, "Antitumor activity of *Ganoderma lucidum*, an edible mushroom, on intraperitoneally implanted Lewis lung carcinoma in syngenic mice," *Phytotherapy Research*, vol. 6, no. 6, pp. 300–304, 1992.
- [117] Y. Kimura, M. Taniguchi, and K. Baba, "Antitumor and antimetastatic effects on liver of triterpenoid fractions of *Ganoderma lucidum*: mechanism of action and isolation of an active substance," *Anticancer Research*, vol. 22, no. 6A, pp. 3309–3318, 2002.
- [118] Y. Yu, H. Kuo, H. Hsieh et al., "Ganoderma tsugae induces S phase arrest and apoptosis in doxorubicin-resistant lung adenocarcinoma H23/0.3 cells via modulation of the PI3K/Akt signaling pathway," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, Article ID 371286, 13 pages, 2012.
- [119] S. Curic, Z. Tadic, I. Valpotic, D. Sulimanovic, and I. Basic, "The effect of bee venom on tumor growth and metastasis formation of mammary carcinoma in CBA mice," *Veterinarski Arhiv*, vol. 62, pp. S31–S35, 1992.
- [120] B. Sokoloff, "The oncostatic and oncolytic factors present in certain plants," *Oncology*, vol. 22, no. 1, pp. 49–60, 1968.

- [121] M. P. Chitnis, K. G. Bhatia, M. K. Phatak, and K. V. K. Rao, "Anti-tumour activity of the extract of *Semecarpus anacardium* L. nuts in experimental tumour models," *Indian Journal of Experimental Biology*, vol. 18, no. 1, pp. 6–8, 1980.
- [122] M. P. Chitnis, K. G. Bhatia, and M. K. Phatak, "Anti-tumour activity of the methanol extract *Ervatamia heyneana* (NSC B668619)," *Indian Journal of Experimental Biology*, vol. 17, no. 2, p. 212, 1979.
- [123] F. K. Dzhiyev, "Influence of extract of eleutherococcus on urethane-induced lung adenomas in mice," *Voprosy Onkologii*, vol. 11, no. 9, pp. 51–54, 1965.
- [124] T. K. Yun, Y. S. Yun, and I. W. Han, "An experimental study on tumor inhibitory effect of red ginseng in mice and rats exposed to various chemical carcinogens," in *Proceedings of the 3rd International Ginseng Symposium*, pp. 87–113, Seoul, Republic of Korea, 1980.
- [125] M. L. Dhar, M. M. Dhar, B. N. Dhawan, B. N. Mehrotra, and C. Ray, "Screening of Indian plants for biological activity: I," *Indian Journal of Experimental Biology*, vol. 6, no. 4, pp. 232–247, 1968.
- [126] G. R. Ickes, H. H. Fong, P. L. Schiff Jr., R. E. Perdue Jr., and N. R. Farnsworth, "Antitumor activity and preliminary phytochemical examination of *Tagetes minuta* (Compositae)," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 62, no. 6, pp. 1009–1011, 1973.
- [127] S. M. Kupchan, Y. Komoda, W. A. Court et al., "Tumor inhibitors. LXXXIII. Maytansine, a novel antileukemic ansa macrolide from *Maytenus ovatus*," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 94, no. 4, pp. 1354–1356, 1972.
- [128] N. R. Farnsworth, H. Wagner, L. Hörhammer, H. P. Hörrhammer, and H. H. S. Fong, "*Euphorbia esula* L. (Euphorbiaceae). I. Preliminary phytochemical and biological evaluation," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 57, no. 6, pp. 933–939, 1968.
- [129] S. M. Kupchan, I. Uchida, A. R. Branfman, R. G. Dailey Jr., and B. Y. Fei, "Antileukemic principles isolated from Euphorbiaceae plants," *Science*, vol. 191, no. 4227, pp. 571–572, 1976.
- [130] J. Shentu, P. Wei, A. Wang et al., "A study of the antitumor effect of *Euphorbia fischeriana* steud on mice with induced tumor," *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, vol. 4, pp. 46–47, 1984.
- [131] A. J. Charlson, "Antineoplastic constituents of some Southern African plants," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 2, no. 4, pp. 323–335, 1980.
- [132] S. M. Kupchan, C. W. Sigel, M. J. Matz, J. A. S. Renauld, R. C. Haltiwanger, and R. F. Bryan, "Jatrophone, a novel macrocyclic diterpenoid tumor inhibitor from *Jatropha gossypifolia* [16]," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 92, no. 14, pp. 4476–4477, 1970.
- [133] R. E. Perdue Jr., "KB cell culture: I. Role in discovery of antitumor agents from higher plants," *Journal of Natural Products*, vol. 45, no. 4, pp. 418–426, 1982.
- [134] C. Yang, W. Lu, and J. Niu, "Studies on the antitumor action of xiangshenboheyong (a mixture composed of *Pelargonium graveolens* and *Sophora flavescens* and other herbs)," *Chung Tsao Yao*, vol. 14, no. 9, pp. 409–410, 1983.
- [135] S. Lee, Y. Wei, C. Chen, S. Wang, and K. Chen, "Antitumor effects of *Ganoderma lucidum*," *The Journal of Chinese Medicine*, vol. 6, no. 4, pp. 1–12, 1995.
- [136] B. Min, H. Lee, K. Bae, J. Gao, N. Nakamura, and M. Hattori, "Antitumor activity of cultured mycelia of *Ganoderma lucidum*," *Natural Product Sciences*, vol. 8, no. 2, pp. 52–55, 2002.
- [137] A. M. Burger, U. Mengers, J. B. Schüller, and H. Fiebig, "Anticancer activity of an aqueous mistletoe extract (AME) in syngeneic murine tumor models," *Anticancer Research*, vol. 21, no. 3B, pp. 1965–1968, 2001.
- [138] Y. Cheng, S. Lee, H. Harn, H. Huang, and W. Chang, "The extract of *Hibiscus syriacus* inducing apoptosis by activating p53 and AIF in human lung cancer cells," *The American Journal of Chinese Medicine*, vol. 36, no. 1, pp. 171–184, 2008.
- [139] A. Ulubelen and J. R. Cole, "Proteinaceous antitumor substances from plants *Mirabilis multiflora*," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 55, no. 12, pp. 1368–1370, 1966.
- [140] R. Perdue Jr., R. Smith, M. Wall, J. Hartwell, and B. Abbott, "*Camptotheca acuminata* (Nyssaceae). Source of camptothecin, an antileukemic alkaloid," Technical Bulletin 1415, ARS, USDA, Washington, DC, USA, 1970.
- [141] G. J. Persinos, M. W. Quimby, A. R. Mott et al., "Studies on Nigerian plants: III. Biological and phytochemical screening of *Lophira lanceolata*, and the isolation of benzamide," *Planta Medica*, vol. 15, no. 4, pp. 361–365, 1967.
- [142] J. J. Barchi Jr., R. E. Moore, and G. M. L. Patterson, "Acutiphycin and 20,21-didehydroacutiphycin, new antineoplastic agents from the cyanophyte *Oscillatoria acutissima*," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 106, no. 26, pp. 8193–8197, 1984.
- [143] Anonymous, "Polysaccharide neoplasm inhibitors from mollusks," Patent-Japan Kokai Tokyo Koho-82 18,620, Patent Microbiochemical Research Found, Tokyo, Japan, 1982.
- [144] A. Hirazumi, E. Furusawa, S. C. Chou, and Y. Hokama, "Immunomodulation contributes to the anticancer activity of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit juice," *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, vol. 39, pp. 7–9, 1996.
- [145] J. Loder and G. Russell, "Tumor inhibitory plants. The alkaloids of *Bruguiera sexangula* and *Bruguiera exaristata* (Rhizophoraceae)," *Australian Journal of Chemistry*, vol. 22, no. 6, pp. 1271–1275, 1969.
- [146] B. Hu, N. Yang, W. Liu, H. Sha, and D. Yu, "Estimation of integrations of various functional groups of *Brucea javanica* (L.) Merr. Oil," *Bopuxue Zazhi*, vol. 8, pp. 433–440, 1991.
- [147] S. Y. Su, "Treatment of lung cancer with brain metastasis using an intravenous drip of a 10% emulsion of *Brucea javanica* seminal oil," *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, vol. 5, no. 2, pp. 86–88, 1985.
- [148] S. Singh, D. Singh, M. Gupta, N. Singh, and R. Kohli, "An experimental evaluation of antitumor activity of *Withania somnifera* (Ashwagandha) and Geriforte," *Indian Journal of Pharmacology*, vol. 11, no. 65b, 1979.
- [149] Y. Jiang, J. Chen, Z. Wu, L. Lin, and S. Feng, "Inhibitory effect of tea polyphenol on mice lung cancer induced by diethylstilbestrol combined with urethane," *Weisheng Dulixue Zazhi*, vol. 12, pp. 7–9, 1998.
- [150] H. Nanba, K. Mori, T. Toyomasu, and H. Kuroda, "Antitumor action of shiitake (*Lentinus edodes*) fruit bodies orally administered to mice," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 35, no. 6, pp. 2453–2458, 1987.



Referências

1. G. A. e S. Mendonça, "Câncer na população feminina brasileira," *Revista Saúde Pública*, vol. 27, no. 1, 1993.
2. CRF/AICR – World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a global Perspective. Washington DC: AICR, 2007.
3. C. M. Ferraz, J. Steluti, and D. M. L. Marchioni, "As vitaminas e minerais relacionados à estabilidade genômica e à proteção ao câncer," *Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr* vol. 35, no. 2, pp. 181-199, 2010.
4. D. R. Azevedo, M. C. M. Barros, M. C. Muller, "Psicooncologia e Interdisciplinaridade: Uma experiência na Educação a Distância," Porto Alegre, EDIPUCRS, 2004.
5. D. W. Nicholson, "From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents," *Nature*, vol. 407, pp. 810-816, 2000.
6. M. L. Agarwal, W. R. Taylor, M. V. Chernov, O. B. Chernova, G. R. Stark, "The p53 network," *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273:1-4.
7. J. L. Bos, E. R. Fearon, S. R. Hamilton, "Prevalence of ras gene mutation in human colorectal cancers," *Nature*, vol. 327, pp. 293-297, 1987.
8. E. R. Fearon, S. B. Gruber, "Molecular abnormalities in colon and rectal cancer," Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.
9. N. R. Lemoine, "The c-ras oncogenes and GAP," London: John Willey & Sons, 1990.
10. C. J. Sherr, "The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited," *Cancer Research*, vol. 60, pp. 3689-3695, 2000.
11. H. Steller, "Mechanisms and genes of cellular suicide," *Science*, vol. 267, pp. 1445-1449, 1995.
12. A. Ashkenazi, V. M. Dixit, "Death receptors: signaling and modulation," *Science*, vol. 281, pp. 1305-1308, 1998.
13. M. V. Agosklonny, "A node between proliferation, apoptosis, and growth arrest," *Bioessays*, vol. 21, pp. 704-709, 1999.
14. R. A. Weinberg, "How cancer arises," *Scientific American*, vol. 9, pp. 9-15, 1996.
15. H. Okada, T. W. Mak, "Pathways of apoptotic and nonapoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer*, vol. 4, pp. 592-603, 2004.
16. M. Zornig, A. Hueber, W. Baum, G. Evan, "Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis," *Biochim Biophys Acta*, vol. 1551, pp. F1-37, 2001.
17. D. W. Nicholson, "From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agentes," *Nature*, vol. 407, pp. 810-816, 2000.

18. K. M. Debatin, "Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy," *Cancer Immunological Immunotherapy*, vol. 53, pp. 153-159, 2004.
19. C. J. L. Murray, A. D. Lopez, "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease," *Lancet*, vol. 349, pp. 1498-1504, 1997.
20. World Health Organization, "Cancer control: knowledge into action," WHO, pp. 1-40, 2006.
21. World Health Organization, "National cancer control programs: policies and managerial guidelines," WHO, pp. 1-180, pp. 2002.
22. J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, D. M. Parkin, "Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide," Lyon: IARC PRESS, 2001.
23. M. P. Rivera, D. E. Stover, "Gender and lung cancer," *Clinics In Chest Medicine.*, vol. 25, no. 2, pp. 391-400, 2004.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer, Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA, 2009.
25. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/age/>, acessada Janeiro 2009.
26. J. A. Barros, G. Valladares, E. M. Fugita, A. P. Ruiz, A. G. D. Vianna, A. R. Faria, G. L. Trevisan, F. A. M. Oliveira, "Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento," *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 32, no. 3, pp. 221-227, 2006.
27. F. A. Pacheco, M. E. M. Paschoal, M. G. C. Carvalho, "Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica," *Jornal de pneumologia*, vol. 28, no. 3, 2002.
28. M. K. Schwartz, "Cancer markers. In: De Vita JR, Hellman S, Rosenberg AS, eds. *Cancer: principles and practices of oncology*," 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 531-542, 1993.
29. A. Jemal, T. Murray, E. Ward, A. Samuels, R. C. Tiwari, A. Ghafoor, et al., "Cancer statistics, 2005," *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 55, no. 1, pp. 10-30, 2005.
30. W. N. Rom, J. G. Hay, T. C. Lee, Y. Jiang, K. M. Tchow-Wong, "Molecular and genetic aspects of lung cancer," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 161, no. 4 Pt 1, pp. 1355-1367, 2000.
31. T. B. Oliveira, P. M. Cury, HB Científica, vol. 9, no. 1, pp. 25-38, 2002.
32. L. Yang, D. M. Parkin, L. Li, Y. Chen, "Time trends in cancer mortality in China: 1987-1999," *International Journal of Cancer*, vol. 106, pp. 771-783, 2003.
33. World Health Organization [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization, World no tobacco day 2004 materials, 2007. Available from: <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/wntd/2004/en>
34. Cox LS, Africano NL, Tercyak KP, Taylor KL. Nicotine dependence

35. World Health Organization, "Tobacco or health: a global status report," Geneva, 1997.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância, "Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil," Rio de Janeiro: INCA, pp. 98, 2005.
37. Q. Wei, L. Cheng, W. K. Hong, M. R. Spitz, "Reduced DNA repair capacity in lung cancer patients," *Cancer Research*, vol. 56, no. 18, 4103-4107, 1996.
38. C. Kiyohara, T. Shirakawa, J. M. Hopkin, "Genetic polymorphism of enzymes involved in xenobiotic metabolism and the risk of lung cancer," *Environmental Health and Preventive Medicine*, vol. 7, no. 1, pp. 47-59, 2002.
39. J. Niklinski, W. Niklinska, J. Laudanski, E. Chyczewska, L. Chyczewski, "Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer," *Lung Cancer*, vol. 34, no. 2, pp. S53-58, 2001.
40. M. Sanchez-Cespedes, S. A. Ahrendt, S. Piantadosi, R. Rosell, M. Monzo, L. Wu, et al., "Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers," *Cancer Research*, pp. 61, no. 4, pp. 1309-1313, 2001.
41. C. Kiyohara, T. Shirakawa, J. M. Hopkin, "Genetic polymorphism of enzymes involved in xenobiotic metabolism and the risk of lung cancer," *Environmental Health and Preventive Medicine*, vol. 7, no. 1, pp. 47-59, 2002.
42. Y. L. Cheng, S. C. Lee, H. J. Harn, C. J. Chen, Y. C. Chang, J. C. Chen, et al., "Prognostic prediction of the immunohistochemical expression of p53 and p16 in resected non-small cell lung cancer," *European Journal Cardiothoracic Surgery*, vol. 23, no. 2, pp. 221-228, 2003.
43. World Health Organization, "World Health Report: making a difference. Geneva: World Health Organization, 1999.
44. IARC, "Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans: Tobacco smoking," Lyon: International Agency for Research on Cancer, vol. 38, 1986.
45. Câncer na Mídia: uma Questão de Saúde Pública: *Revista Brasileira de Cancerologia*, pp. 41-48, vol. 55, no. 1, 2009.
46. C. D. Sherman Júnior, "Aspectos psicossociais do câncer. In: Manual de Oncologia Clínica," 6. ed. Fundação Oncocentro de São Paulo, São Paulo, pp. 598-606, 1999.
47. S. S. Devesa, F. Bray, A. P. Vizcaino, D. M. Parkin, "International lung cancer trends by histological type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising," *International Journal of Cancer*, vol. 117, pp. 294-299, 2005.
48. M. Zamboni, "Epidemiologia do câncer de pulmão," *Jornal de Pneumologia*, vol. 28, no. 1, pp. 41-47, 2002.

49. A. L. Costa Júnior, "O desenvolvimento da psico-oncologia: implicações para a pesquisa e intervenção profissional em saúde," *Psicologia, Ciência e Profissão*, vol. 21, no. 2, pp. 36-43, 2001.
50. Instituto Nacional Do Câncer. Estimativa 2014. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=2>>. Acesso em 10 set. 2014.
51. A. T. N. M. Bragança, "O acolhimento como promoção da saúde entre pacientes com câncer," 140f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, 2006.
52. R. Schrek, L. A. Baker, G. P. Ballard, et al., "Tobacco smoking as an etiologic factor in disease: câncer," *Cancer Research*, vol. 10, pp. 49-58, 1950.
53. C. A. Mills, M. M. Porter, "Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory tract system," *Cancer Research*, vol. 10, pp. 539-542, 1950.
54. M. L. Levin, H. Goldstein, P. R. Gerhardt, "Cancer and tobacco smoking," *JAMA*, vol. 143, pp. 336-338, 1950.
55. E. L. Wynder, E. A. Graham, "Tobacco smoking as a possible etiologic fator for bronchogenic carcinoma," *JAMA*, vol. 143, pp. 329-336, 1950.
56. R. Doll, A. B. Hill, "Smoking and carcinoma of the lung," *BMJ*, vol. 2, pp. 739-758, 1950.
57. R. Doll, A. B. Hill, "The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report," *British Medical Journal*, vol. 1, pp. 1451-1455, 1954.
58. E. C. Hammond, D. Horn, "The relationship between human smoking habits and death rates: a follow-up study of 187,766 men," *JAMA*, vol. 154, pp. 1316-1328, 1954.
59. L. Kreyberg, "Relationship of different histological lung tumour groups to tobacco smoking," *British Journal of Cancer*, vol. 15, pp. 51-58, 1961.
60. E. L. Wynder, L. Covey, "Epidemiologic patterns in lung cancer by histologic type," *European Journal of Cancer Clinical Oncology*, vol. 10, 1491-1496, 1987.
61. R. C. Brownson, J. S. Reif, T. J. Keefe, et al., "Risk factors for adenocarcinoma of the lung," *American Journal of Epidemiology*, vol. 125, pp. 25-34, 1987.
62. A. P. Pinto, C. P. Crum, "Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence," *Clin Obstet Gynecology*, vol. 43, no. 2, pp. 353-361, 2000.
63. W. J. Blot, "The Epidemiology of Cancer. In: Bennet JC, Plum F, eds. *Cecil Textbook of Medicine*," Philadelphia: W. B. Saunders Company, pp. 1020-1024, 1996.
64. Instituto Nacional do Câncer (INCA), "Prevenção e Detecção: Fatores de Risco, Tabagismo, Alcoolismo, Hábitos Alimentares," Disponível em <http://www.inca.gov.br/cancer/prevenção/>; 2002a.

65. Instituto Nacional do Câncer (INCA), "Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil," Disponível em <http://www.inca.gov.br/cancer/epidemiologia/estimativa2002/>, 2002.
66. E. Algranti, A. M. B. Menezes, A. C. Achutti, "Lung Cancer in Brazil. *Seminars in Oncology*," vol. 28, no. 2 pp. 143-152, 2001.
67. R. S. Fraser, N. L. Muller, N. Colman, P. D. Paré, "Pulmonary carcinoma. In: *Diagnosis of diseases of the chest*," 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 1069-1228, 1999.
68. V. L. Ernster, P. Mustacchi, K. E. Osann, "Epidemiology of lung cancer, In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine*," 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 1504-1527, 1994.
69. R. Doll, R. Peto, "Causes of Cancer," *Journal of National Cancer Institute*, vol. 66, pp. 1191-1308, 1981.
70. "Centers For Disease Control And Prevention, Trends in lung cancer incidence and mortality - United States, 1980 – 1987," *MMWR*, vol. 39, no. 875, pp. 881-883, 1990.
71. D. Schottenfeld, e J. F. Fraumeni JR, "Cancer epidemiology and prevention," Philadelphia, W.S. Saunders Company, 1982.
72. R. Doll, e R. Peto, "The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today," New York, Oxford University Press, 1981.
73. World Health Organization, "Policies and managerial guideliness for national câncer control programs," *Revista Panamericana de Salud Publica*, vol. 12, no. 5, pp. 36, 2002.
74. J. A. Harrigan, C. M. Vezina, B. P. McGarrigle, N. Ersing, H. C. Box, A. E. Maccubbin, J. R. Olson, "DNA adduct formation in precision-cut rat liver and lung slices exposed to benzo[a]pyrene," *Toxicological Sciences*, vol. 77, pp. 307-314, 2003.
75. A. Trousseau, Phlegmasia Alba dolens. In: Trousseau, A, editor. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. 2nd ed. Paris: Baillière, pp. 654-712, 1865.
76. P. Prandoni, A. W. Lensing, A. Piccioli, E. Bernardi, P. Simioni, B. Girolami, et al., "Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis," *Blood*, vol. 100, no. 10, pp. 3484-3438, 2002.
77. V. L. Almeida, et al., "Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular não Específicos que Interagem com o DNA: Uma Introdução," *Química Nova*, vol. 28, no. 1, pp. 118-129, 2005.
78. A. F. Boing, T. F. Rossi, "Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences," *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 33, no. 5, pp. 544-551, 2007.

- 79.D. C. Malta, L. Moura, M. F. Souza, M. P. Curado, A. P. Alencar, G. P. Alencar, "Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003," *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 33, no. 5, pp. 536-543, 2007.
- 80.K. Hartigan, "Patient education: the cornerstone of successful oral chemotherapy treatment," *Clinical Journal of Oncology Nursing*, vol. 7, no. 6, pp. 21-24, 2003.
- 81.P. M. Hoff, R. Pazdur, "Oral chemotherapy," *Clinical oncology*, New York: Churchill Livingstone; pp.1-14, 1998.
- 82.D. A. Hussar, "New drugs 2000," Part I. Nursing. vol. 30, pp. 55-62, 2000.
- 83.A. Aslani, et al., "The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity," *Cancer*, vol. 88, pp. 796-803, 2000.
- 84.L. Qi, e Z. Xu, "In vivo antitumor activity of chitosan nanoparticles," *Bioorganic Medical Chemistry Letters*, vol. 16, no. 16, pp. 4243-4245, 2006.
- 85.A.G. Rodrigues, "Buscando Raízes," *Horizontes Antropológicos*, vol. 16, pp. 131-144, 2001.
- 86.M.T.S. Trevisan, M.Z.B. Bezerra, G.M.P. Santiago, C.M. Feitosa, "Atividades larvicida e colinesterásica de plantas do gênero *Kalanchoe*," *Química Nova*, vol. 29, no. 3, pp. 415-418, 2006.
- 87.S. SENEL, S.J. McCLURE, "Potential applications of chitosan in veterinary medicine," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 56, pp. 1467-1480, 2004.
- 88.M. J. Balunas, e A. D. Kinghorn, "Drug Discovery from Medicinal Plants," *Life Sciences*, vol. 78, pp. 431-441, 2005.
89. D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader. "Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002," *Journal of Natural Products*, vol. 66, pp. 1022-1037, 2003.
90. J. E. Carvalho, "Fitoterápicos: Alimento ou Medicamento?," Ed. *Ciência de Alimentos: avanços e perspectivas vol II*. Faculdade de Engenharia de Alimentos da Unicamp, Campinas, pp.196-202, 2001.
- 91.Y.Z. Shu, "Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective," *Journal of Natural Products*, vol. 61, pp. 1053-1071, 1998.
- 92.M.I. Gil, F.A. Tomas-Barberan, B. Hess-Pierce, D.M. Holcroft e A.A. Kader, "Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing," *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48: pp. 4581-4589, 2000.
- 93.L.O. Demirezer, A. Kuruuzum-Uz, I. Bergere, H.J. Schiewe e A. Zeeck, "The structures of antioxidant and cytotoxic agents from natural source: anthraquinones and tannins from roots of *Rumex patientia*," *Phytochemistry*, vol. 58, pp. 1213-1217, 2001.

94. C.C. Lin, Y.F. Hsu e T.C. Lin, "Antioxidant and free radical scavenging effects of the tannins of *Terminalia catappa* L.," *Anticancer Research*, vol. 21, pp. 237-243, 2001.
95. N. Fabre, P. Urizzi, J.P. Souchard, A. Frechard, C. Claparols, I. Fouraste e C. Moullis, "An antioxidant sinapic acid ester isolated from *Iberis amara*," *Fitoterapia*, vol. 71, pp. 425-428, 2000.
96. C. Kontogiorgis e D. Hadjipavlou-Litina, "Biological evaluation of several coumarin derivatives designed as possible anti-inflammatory/antioxidant agentes," *Journal of Enzyme Inhibition and Medicine Chemistry*, vol. 18, pp. 63-69, 2003.
97. D.O. Kim, O.K. Chun, Y.J. Kim, H.Y. Moon e C.Y. Lee, "Quantification of polyphenolics and their antioxidant capacity in fresh plums," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 51, pp. 6509-6515, 2003.
98. Y. Hanasaki, S. Ogawa e S. Fukui, "The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids," *Free Radical Biology Medicine*, vol. 16, pp. 845-850, 1994.
99. M.G. Hertog, E.J. Feskens, P.C. Hollman, M.B. Katan e D. Kromhout "Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study," *Lancet*, vol. 342, pp. 1007-1011, 1993.
100. J. Burns, P.T. Gardner, J. O'Neil, S. Crawford, I. Morecroft, D.B. McPhail, C. Lister, D. Matthews, M. R. Maclean, M. E. J. Lean, G. Duthie e A. Crozier, "Relationship among antioxidant activity vasodilation capacity, and phenolic content of red wines," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 48, pp. 220-230, 2000.
101. M. Hertog, P. Hollman e M. Katan, "Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 40, pp. 2379-2383, 1992.
102. B. H. Havsteen, "The biochemistry and medical significance of the flavonoids," *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 96, pp. 67-202, 2002.
103. Y. Yamamoto, "Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging," *Journal of Dermatological Science*, vol. 27, Suppl 1, pp. S1-4, 2001.
104. C. Viegas Jr, V. S. Bolzani, E. J. Barreiro, "Os produtos naturais e a química medicinal moderna," *Química Nova*, vol. 29, no. 2, 2006.
105. R. C. F. Vieira, "Estudo Do Uso De Plantas Medicinais E/Ou Produtos À Base De Plantas Medicinais Como Tratamento Complementar, Por Pacientes Atendidos No Centro De Pesquisas Oncológicas – Cepon/Sc," *Florianópolis*, pp. 175, 2008.

106. G. M. Cragg and D. J. Newman, "Natural products: a continuing source of novel drug leads," *Biochimica et Biophysica Acta—General Subjects*, vol. 1830, no. 6, pp. 3670–3695, 2013.
107. I. Raskin, D. M. Ribnicky, S. Komarnytsky, N. Ilic, A. Poulev, N. Borisjuk, A. Brinker, D. A. Moreno, C. Ripoll, N. Yakoby, J. M. O'Neal, T. Cornwell, I. Pastor, B. Fridlender, "Plants and human health in the twenty-first century," *Trends Biotechnology*, vol. 20, pp. 522-531, 2002.
108. O. Akerele, *Herbal Gram* vol. 28, no. 13, 1993.
109. V. F. Veiga Junior, A. C. Pinto, M. A. M. Maciel, "Plantas Medicinais: Cura Segura?," *Química Nova*, vol. 28, no. 3, pp. 519-528, 2005.
110. S. Z. Rahman, K. C. Singhal, "Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. Uppsalla Reports 17," *January Supplement*. 2002.
111. J. B. Calixto, "Efficacy, safety, quality control, marketing and guidelines for herbal medicines (phytotherapeutics agents)," *Braz J Med Biol Res*, vol. 33, pp. 179-189, 2000.
112. C. S. Funari, V. O. Ferro, "Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade," *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 15, pp. 178-182, 2005.
113. J. C. Homar, "Medicinas complementarias o alternativas? Un dilema para el sistema público," *Atención Primaria*, vol. 35, pp. 389-391, 2005.
114. J. Guimarães, J. C. Medeiros, L. A. Vieira, "Programa fitoterápico farmácia viva no SUS-Betim, Minas Gerais," *Divulgação em Saúde Pública para Debate*, vol. 36, pp. 41-47, 2006.
115. A. C. B. Carvalho, E. E. Balbino, A. Maciel, J. P. S. Perfeito, "Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil," *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 18, pp. 314-319, 2008.
116. M. A. M. Maciel, A. C. Pinto, V. F. Veiga Jr, N. F. Grynberg, A. Echevarria, "Plantas Medicinais: A Necessidade De Estudos Multidisciplinares," *Química Nova*, vol. 25, no. 3, pp. 429-438, 2002.
117. A. Duvoix, R. Blasius, S. Delhalle, M. Schnekenburger, F. Morceau, E. Henry, M. Dicato, M. Diederich, "Chemopreventive and Therapeutic Effects of Curcumin," *Cancer Letters*, vol. 233, pp. 181-190, 2005.
118. J. D. Lambert, J. Hong, G. Yang, J. Liao, C. S. Yang, "Inhibition of Carcinogenesis by Polyphenols: Evidence from Laboratory Investigations," *American Journal Clinican Nutrition*, Suppl 81, pp. 284- 291, 2005.

119. J. P. David, H. N. Brandão, R. D. Couto, J. A. P. Nascimento, J. M. David, "Química e Farmacologia De Quimioterápicos Antineoplásicos Derivados De Plantas," *Química Nova*, vol. 33, no. 6, pp. 1359-1369, 2010.
120. K. H. Altmann, J. Gertsch, *Natural Products Rep.*, vol. 24, pp. 327, 2007.
121. A. Grothey, "Use of alternative medicine in oncology patients," *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 123, no. 31-32, pp. 923-929, 1998.
122. M. C. Silva, J. C. T. Carvalho, "Plantas Medicinais: In: J. C. T. Carvalho, *Fitoterápicos. Antiinflamatórios. Aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas*," Tecmedd, pp. 480, 2004.
123. J. B. Calixto, "Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)," *Brazilian Journal and Biological Research*, vol. 33, pp. 179-189, 2000.
124. V. Cechinel Filho, "Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade," *Química Nova*, vol. 21, no. 1, 1998.
125. M. J. Balunas, e A. D. Kinghorn, "Drug Discovery from Medicinal Plants," *Life Sciences*, vol. 78, pp. 431-441, 2005.
126. J. Mann, "Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future," *Nature Reviews (Cancer)*, vol. 2, pp. 143-148, 2002.
127. G. M. Cragg, D. J. Newman, "Discovery and development of antineoplastic agents from natural sources," *Cancer Investigation*, vol. 17, no. 2, pp. 153-163, 1999.
128. Fellows, L.E. *Pharmaceuticals from traditional medicinal plants and others: Future prospects*. In: Coombes, JD, ed. *New drugs from natural sources*. London, IBC Technical Services, 1995.
129. M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Cogoon, A. T. McPhail, "Plant antitumor agent.VI.The isolation and struture of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 93, pp. 2325-2327, 1971.
130. E. K. Rowinsky, M. Gilbert, W. P. McGuere, D. A. Noe, L. B. Grochow, A. A. Forastiere, D. S. Ettinger, B. G. Lubejko, B. Clark, S. E. Sartorius, D. R. Cornblath, C. B. Hendricks, R. C. "Donehower Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study," *Journal Clinical Oncology*, vol. 9, pp. 1692-1703, 1995.
131. J. Mann, "Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future," *Nature Reviews (Cancer)*, vol. 2, pp. 143-148, 2002.

132. J. C. J. Chao, H. C. Hung, S. H. Chen, C. L. Fang, "Effects of Ginkgo biloba extract on cytoprotective factors in rats with duodenal ulcer," *World Journal Gastroenterology*, vol. 10, no. 4, pp. 560-566, 2004.
133. D. R. Yance e S. M. Sagar, "Targeting angiogenesis with Interactive Câncer Therapies," *Integrative Cancer Therapies*, vol. 5, no. 1, pp. 9-29, 2006.
134. L. C. Ming, D. M. Castro, M. E. Delachiave, "Plantas medicinais aromáticas e condimentares," Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 1998.
135. R. R. Pereira, M. G. Pizzollati, T. C. M. Lima, "Ação do extrato de *Velozia stipitata* sobre úlceras gástricas experimentais em ratos," 12º. Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Curitiba, 1992.
136. T. R. Cipriani, C. G. Mellinger, P. A. J. Gorin, M. Iacomini, "An arabinogalactan isolated from the medicinal plant *Maytenus ilicifolia*," *Journal of Natural Products*, vol. 67, pp. 703-706, 2004.
137. I. Suffredini, "As bases fisiológicas do câncer e a pesquisa de novos antineoplásicos: A importância da biodiversidade brasileira," *Journal of the Health Sciences Institute = Revista do Instituto de Ciências da Saúde*, vol. 20, no. 2, pp. 103-115, 2002.
138. I. B. Suffredini e D. C. Daly, "Florestas do rio negro, O Rio Negro como Cenário na Busca de Novos Medicamentos," Capítulo 8, pp. 255-281, Ano?.