

CARLA MARIA DA COSTA OLIVEIRA

FITOTERAPIA NA PREVENÇÃO DO CANCRO

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PORTO, 2013

CARLA MARIA DA COSTA OLIVEIRA

FITOTERAPIA NA PREVENÇÃO DO CANCRO

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PORTO, 2013

CARLA MARIA DA COSTA OLIVEIRA

FITOTERAPIA NA PREVENÇÃO DO CANCRO

O Aluno:

.....

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

Introdução:

A Fitoterapia é uma terapêutica não convencional que tem vindo, ao longo das últimas décadas, a despertar o interesse da comunidade geral e científica, nomeadamente pelo seu possível papel na prevenção do cancro. Esta patologia constitui, ainda, uma das principais causas de morte no mundo. Algumas plantas têm demonstrado um potencial papel preventivo na ocorrência e/ou progressão do cancro (tal como outras doenças crónicas). Na primeira parte deste trabalho, apresenta-se uma abordagem aos conceitos de Fitoterapia, fitofármaco e fitoterápico. Segue-se uma perspetiva histórica do conceito de fitoterapia, evidenciando o crescente interesse demonstrado pela comunidade geral e científica nesta área. Como consequência deste interesse generalizado expõem-se, em seguida, aspetos importantes relacionados com a qualidade, eficácia e segurança na utilização de plantas medicinais, ou seja, critérios específicos e questões legais que envolvem e regem o seu uso. Na segunda parte desta contextualização teórica, apresenta-se uma breve exposição sobre o cancro e de seguida descreve-se, com base numa revisão da literatura, o impacto das plantas medicinais na prevenção desta patologia. No terceiro ponto, são analisadas pormenorizadamente as plantas com maior impacto na prevenção do cancro. Sobre as mesmas abordam-se os seus compostos ativos, os mecanismos de ação subjacentes, efeitos secundários, interações com fármacos e, por fim, a respectiva influência na prevenção do cancro.

Palavras-Chave: “Plantas medicinais”, “cancro”, “chá verde prevenção cancro”

Summary

Phytotherapy is an unconventional therapy that has, over the past decades, to arouse the interest of the scientific community generally and especially for its implication in cancer prevention. This pathology is also a major cause of death all over the world. Some plants have demonstrated a potential preventive role in the occurrence and/or progression of cancer (such as other chronic diseases). The first part of this work, consists of an approach to the concepts of phytotherapy, herbal medicine and phytochemical. Then follows a historical perspective of the concept of herbal medicine, highlighting the growing interest shown by the general community and this area. As a result of the widespread interest on phytotherapy, important aspects related to the quality, efficacy and safety in the use of medicinal plants, ie, specific criteria and legal issues that surround and govern your use were addressed. In the second part of this study, a brief exposition of the cancer is presented and then described, based on a literature review, the impact of medicinal plants in the prevention of this disease. Finally, the plants with the greatest impact on cancer prevention, we analyzed in detail. Namely, the active compounds, the effects, drug interactions, and ultimately, their influence on cancer prevention.

Keywords: "Herbal medicines", "cancer" and "green tea cancer prevention"

Dedicatória

Dedico esta dissertação às pessoas mais importantes da minha vida por todo o esforço que fizeram por mim, pelos valores que me transmitiram ao longo da vida, por todo o apoio incondicional e por acreditarem em mim.

Aos meus avós

Aos meus pais

Ao meu namorado

À minha família

Às minhas amigas

Epígrafe

Valeu a pena? Tudo vale a pena

Se a alma não é pequena.

Quem quer passar para além do Bojador

Tem que passar além da dor.

Deus ao mar o perigo e o abismo deu

Mas nele é que espelhou o céu.

(Fernando Pessoa, in Mensagem)

Agradecimentos

Esta dissertação é o resultado de todo o meu empenho durante 5 anos e do apoio que recebi de várias pessoas por isso quero expressar os meus sinceros agradecimentos:

Agradeço à Professora Doutora Cristina Abreu, orientadora desta tese, pela sua simpatia desde o nosso primeiro encontro, pelas críticas e conselhos na concretização deste projecto.

À Universidade Fernando Pessoa, da qual me orgulho pertencer, agradeço a oportunidade de concretizar um sonho.

Agradeço em particular a todos os professores que leccionaram a parte curricular deste mestrado integrado, cujos ensinamentos me deram bases para a realização deste trabalho e me vão ser muito úteis na minha futura vida profissional.

Aos meus avós e aos meus pais pelo apoio e amor incondicional, sem o esforço deles nada disto seria possível.

Ao meu namorado por todo o carinho e companheirismo com que sempre me ajudou a ultrapassar todos os obstáculos, mais que ninguém sabe de todo o meu esforço ao longo destes anos.

Às minhas amigas de curso, especialmente à Carolina e Joana pela paciência e grande amizade com que sempre me ouviram e sensatez com que sempre me ajudaram.

Índice

I – Introdução.....	1
1 – A Fitoterapia	1
i. Evolução histórica da Fitoterapia.....	2
ii. A Fitoterapia na atualidade e o seu crescente interesse pela comunidade geral e científica	4
iii. Qualidade, eficácia e segurança na Fitoterapia.....	6
iv. Aspetos legais na implementação mundial da Fitoterapia	9
v. Seleção e registo oficial das plantas medicinais utilizadas na Fitoterapia	13
2 – A Fitoterapia e o cancro.....	15
II – Desenvolvimento	18
1 - Plantas medicinais com maior impacto na prevenção do cancro	18
i. Ginkgo biloba.....	18
a) Ginkgo biloba na prevenção do cancro	20
ii. Ginseng	22
a) Ginseng na prevenção do cancro.....	23
iii. Gengibre.....	24
a) Gengibre na prevenção do cancro	26
iv. Alho.....	27
a) Alho na prevenção do cancro	29
v. Chá verde.....	31
a) Chá verde na prevenção do cancro.....	33
III – Conclusões	45
IV- Bibliografia	46

Índice de Figuras

Figura-1 – Valores percentuais relativos aos mercados económicos da Fitoterapia	5
Figura-2– Resultado do inquérito acerca da existência de um sistema legislativo referente à utilização de plantas medicinais	12
Figura-3 – <i>Ginkgo Biloba</i>	18
Figura-4 – <i>Ginseng</i>	22
Figura-5 – Gengibre	24
Figura-6 – Alho	27
Figura-7 – Chá verde	31

Índice de Tabelas

Quadro-1 – Resumo das informações que devem acompanhar cada planta medicinal .	14
Quadro-2 – Compostos ativos dos extratos de ginkgo biloba.....	19
Quadro-3 – Quadro resumo com grupos de estudo experimentais	21
Quadro-4 – Compostos ativos dos extratos e pós de Ginseng	22
Quadro-5 – Compostos ativos dos extratos e pós de Gengibre	25
Quadro-6 – Compostos ativos da planta alho	28
Quadro-7 – Sulfuretos de alilo com propriedades anticancerígenas.....	30
Quadro-8 – Compostos ativos do chá verde	32
Quadro-9 – Características dos estudos– Prevenção cancro da próstata	36
Quadro-10– Características dos estudos– Prevenção do cancro colo rectal.....	38
Quadro-11– Características dos estudos – Prevenção do cancro do tracto biliar	40
Quadro-12– Características dos estudos – Prevenção do cancro da mama.....	41

Lista de Abreviaturas

HMPC- Herbal Medicinal Products Committee

OMS- Organização Mundial de Saúde

NCCAM- National Center for Complementary and Alternative Medicine

ESCOP- European Scientific Cooperative on Phytotherapy

EMA- Agência Europeia de Medicamentos

HMPWG- Working Group on Herbal Medicinal Product

I – Introdução

Presentemente, é significativo o crescente interesse e utilização dos variadíssimos ramos das terapêuticas não convencionais, pela generalidade da população mundial, quer seja na prevenção ou no tratamento de doenças. Segundo a Organização Mundial de Saúde (2002), a Medicina Tradicional, Complementar e Alternativa engloba ramos diversos, tais como a naturopatia, a medicina tradicional chinesa, a homeopatia, entre outras, sendo a Fitoterapia o ramo em foco neste trabalho.

1 – A Fitoterapia

De acordo com Cañigüeral *et al.* (1998), constata-se que, etimologicamente, a Fitoterapia deriva dos termos gregos *therapeia* (tratamento) e *phyton* (vegetal), sendo uma ciência que estuda a utilização de produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, seja para prevenir, para atenuar ou curar um estado patológico. Segundo Weiss e Fintelmann (2000), Fitoterapia é o ramo da Medicina Alternativa que assenta na prevenção e tratamento de doenças, utilizando plantas, parte delas ou preparações feitas a partir das mesmas. As plantas tradicionalmente utilizadas na Fitoterapia são denominadas de plantas medicinais (Neto e Caetano, 2005).

A partir destas plantas medicinais é possível a obtenção de um, ou mais, constituintes ativos, de conhecimento químico bem determinado, capaz de produzir um efeito farmacológico e biológico – fitofármaco. Os fitofármacos, ou princípios ativos naturais, são encontrados, e exhaustivamente estudados, pelo ramo da Farmacologia, a Fitofarmacologia (Weiss e Fintelmann, 2000; Carvalho, 2012). Encontrado o fitofármaco, de acordo com Carvalho (2012), o fitoterápico constitui então o produto final, ou seja, é o medicamento, embalado e rotulado, de origem exclusivamente vegetal que contem o(s) constituinte(s) ativo(s) bem determinado(s), entre outras substâncias. De acordo com orientações da INFARMED (2008), a matéria-prima para a obtenção de

um medicamento à base de plantas (fitoterápico), pode ser ou a própria planta medicinal, ou uma substância à base de plantas ou, ainda, um preparado à base de plantas.

Em Fitoterapia, para além dos medicamentos à base de plantas (fitoterápicos), utilizam-se, também, outros produtos de origem vegetal, nomeadamente chás, sumos, extratos preparados à base de plantas e suplementos alimentares. Todos estes produtos necessitam de avaliações antes da sua comercialização, sendo para tal imprescindível a comprovação da sua qualidade, eficácia e segurança (Carvalho, 2012). Posteriormente, abordar-se-ão os itens relativos à avaliação destes últimos três parâmetros.

i. Evolução histórica da Fitoterapia

Efetuada uma retrospectiva relativamente à Fitoterapia, verifica-se que o conhecimento acerca das plantas, comestíveis ou não, existentes no habitat dos diferentes povos tem, de facto, acompanhado o Homem na evolução dos tempos. As gerações mais antigas foram transmitindo às seguintes toda a informação relevante acerca dos potenciais benefícios curativos e das toxicidades associadas às várias plantas existentes no seu habitat, tendo sido a mesma compilada em documentos escritos (Al-Achi, 2008). As mais antigas fontes escritas referentes à utilização de plantas medicinais, são provenientes das civilizações da Mesopotâmia e do Egipto. Na Mesopotâmia, destaca-se o mais antigo documento farmacêutico conhecido, uma tábua de argila suméria contendo quinze receitas medicinais, elaborada e descoberta em Nippur (1700 a.C.). Para além de inscrições relativas à medicina presentes em vários monumentos históricos, as fontes egípcias são sobretudo papiros, evidenciando-se o famoso *Papiro de Ebers*, data de 1550 a.C, decifrado por Georg Ebers em 1873, no qual é possível encontrar mais de 7000 substâncias medicinais incluídas em mais de 800 fórmulas. A título de curiosidade, o mesmo documento contém a seguinte frase introdutória: “*Aqui começa o livro relativo à preparação dos remédios para todas as partes do corpo humano*”. Na cultura oriental, mais concretamente na China, referem-se escritos relativos a plantas como o ginseng, efedra e a cânfora, na célebre obra

denominada de *Pent – São*, e na civilização indiana regista-se o aparecimento da medicina ayurveda com a descrição de cerca de 1500 plantas por parte de Charaka Samhita (700 a.C.) (Cunha *et al.*, 2006; Al-Achi, 2008; Neto e Caetano, 2005).

Mais tarde, surgem em civilizações mais recentes figuras importantes na medicina, tais como Hipócrates (460 – 377 a.C.), Cláudio Galeno (131 – 201 a.C.) e mais tarde, com maior destaque e relevância, Pedanius Dioscórides (40 - 90 d.C.). Ao acompanhar os exércitos romanos na Península Ibérica, Norte de África e na Síria, Dioscórides recolheu uma vasta informação acerca das plantas oriundas dessas regiões e redigiu o famoso e pioneiro texto sobre botânica e farmacologia intitulado “*De Materia Medica*”, com a descrição de 600 plantas e indicações sobre a sua origem, sinónimos, uso médico, preparação, conservação, etc. O escrito elaborado por Dioscórides, em 78 d.C., foi amplamente divulgado e a sua contínua utilização durou praticamente até finais da Idade Média (476 – 1453). No entanto, durante esta época registou-se um abrandamento na utilização de plantas para fins terapêuticos (Cunha *et al.*, 2006; Neto e Caetano, 2005).

No Renascimento, durante a fase dos descobrimentos, assistiu-se à chegada de informação sobre novas fontes de plantas medicinais, provenientes de África, Índia e Brasil, recolhidas por físicos e boticários que seguiam viagem nas naus portuguesas. Desta forma, surgiu pela primeira vez a necessidade da experimentação, associada a todas as informações recolhidas. Neste contexto, destaca-se o trabalho notável da figura mundial da medicina e da botânica medicinal, Garcia de Orta que, em 1563, apresentou o “*Colóquio dos Simples e Drogas e Coisas Mediciniais na Índia*”. A obra de Garcia de Orta foi divulgada por toda a Europa, a partir do botânico francês Charles de l’Écluse, que efetuou uma versão resumida, em latim (Neto e Caetano, 2005).

Nos finais do século XVIII, iniciou-se o processo de isolamento e determinação da estrutura dos componentes ativos das plantas medicinais, sobretudo com os trabalhos do sueco Scheele (1742 – 1786). A partir desta altura, outras figuras de igual importância no Mundo da Química e da Farmácia, deram continuidade aos trabalhos de isolamento

de componentes ativos das plantas ou produtos vegetais. Com o isolamento dos componentes ativos, nos finais do século XIX, atingiu-se uma nova fase de utilização científica das plantas medicinais, na qual os extratos conhecidos foram substituídos por compostos químicos reconhecidos como responsáveis pela sua ação farmacológica. Realçam-se os trabalhos publicados pelo físico francês Henri Leclerc (1870 – 1955) no jornal de medicina - *La Presse Médical*. Refere-se, ainda, que ao longo das últimas décadas verificou-se um enorme avanço nos processos utilizados na Química Analítica, os quais permitiram uma evolução significativa no conhecimento das propriedades químicas dos fármacos vegetais ou plantas medicinais (Cunha *et al.*, 2006; David, 1997; Neto e Caetano, 2005).

ii. A Fitoterapia na atualidade e o seu crescente interesse pela comunidade geral e científica

Tal como foi referido no ponto anterior, os finais do século XIX marcam uma nova fase na história da Fitoterapia, na qual surgem os novos fármacos à base de plantas medicinais e formas farmacêuticas mais elaboradas, como os comprimidos, cápsulas, nebulizados, etc. Neste último século, registou-se o crescente interesse e utilização da Fitoterapia por uma larga maioria da população (80%) em praticamente todos os países do Mundo (Watson e Preedy, 2008). Dados disponíveis na Organização Mundial de Saúde (OMS, 2005), mostram que recorriam à Medicina Alternativa mais de 90% da população em África e 70% na Índia. Na China 90% dos hospitais utilizavam a medicina alternativa para fins terapêuticos. O interesse na utilização das plantas medicinais não se limita apenas a países com tradição nas mesmas, nas últimas décadas os países industrializados têm vindo a demonstrar uma crescente atenção nos ramos da Medicina Alternativa, especialmente, na Fitoterapia. De acordo com Barnes *et al.* (2008), nos Estados Unidos, em 2007, cerca de 38% de adultos e 12% das crianças utilizaram qualquer forma da Medicina Alternativa, sendo que o consumo de produtos à base de plantas medicinais foi o mais utilizado. Países como a Alemanha, França, Reino Unido, Índia, Indonésia, Austrália, China e Canadá, nos quais os seus habitantes recorrem com elevada frequência ao uso de plantas medicinais ou de medicamentos à base destas, constituem igualmente um bom exemplo da crescente utilização da

Fitoterapia. Estima-se que, em 2000, o mercado da Fitoterapia na Europa e Estados Unidos da América tenha envolvido cerca de 8,5 e 6,3 biliões de dólares, respectivamente (Simões e Shenkel, 2002). A figura-1 mostra as percentagens relativas aos valores monetários movimentados nos mercados económicos de Fitoterapia, em 2008:

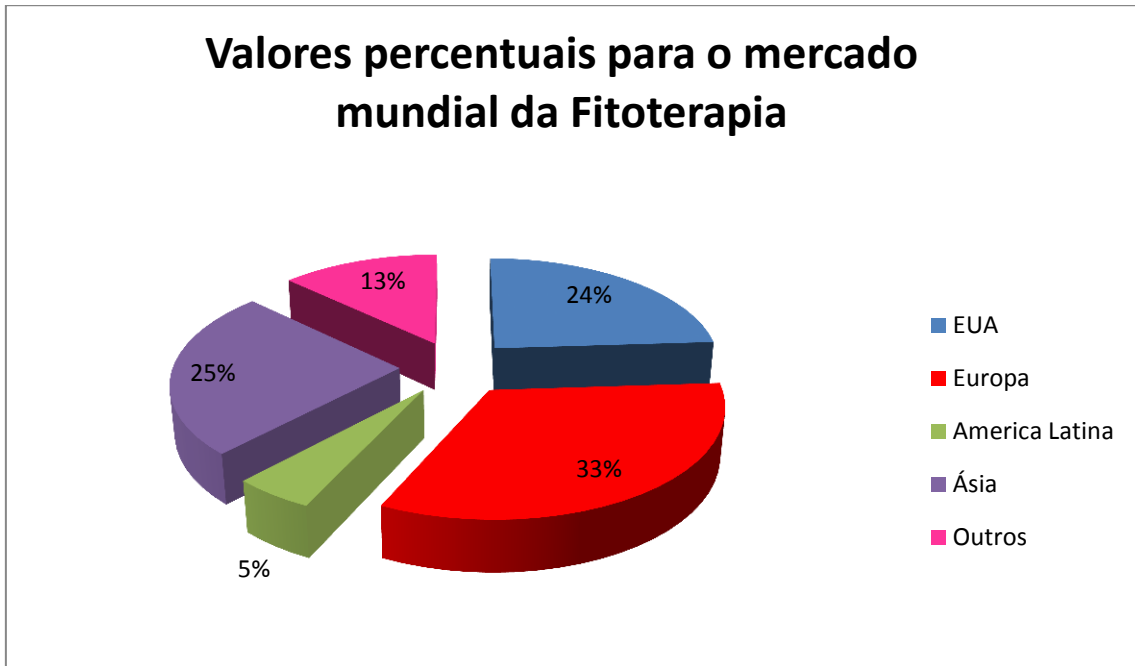


Figura-1 – Valores percentuais relativos aos mercados económicos da Fitoterapia

Fonte – Adaptado de International Medical Statistic, 2008

Da análise da figura, regista-se que a liderança dos mercados económicos, relativos à Fitoterapia, pertencem à Europa e aos Estados Unidos da América; salienta-se, curiosamente, a ínfima parcela relativa aos países da América Latina, sobretudo o Brasil, que apesar da sua extensa e diversificada flora, conhecida ao longo de séculos, ocupa uma pequena parcela no gráfico. Relativamente ao Brasil, este valor pode ser explicado pela conjugação de determinadas condições, tais como, ausência de um sistema legislativo adequado, falta de investimento na área, fraca interligação entre as universidades e as empresas da área e falta de conhecimentos de gestão e visão de mercado (Carvalho *et al.*, 2007).

A adesão crescente, sobretudo pelos países mais desenvolvidos às terapias com medicamentos à base de plantas medicinais foi sucedendo por força de determinados fatores, nomeadamente:

- Maior informação acerca dos constituintes ativos e a farmacologia dos fitofármacos;
- Maior credibilidade associada a este ramo da medicina alternativa, tendo em conta o crescente número de ensaios clínicos efetuados sobre os fitofármacos, segundo a responsabilidade de laboratórios conceituados na área;
- Introdução no mercado de novas formas farmacêuticas de fitoterápicos (acima descritas);
- Eficiente controlo de qualidade, quer na matéria-prima quer nos fitoterápicos, resultado do constante aperfeiçoamento de métodos analíticos utilizados;
- O fenómeno da automedicação que contribuiu para o crescente uso deste tipo de fármacos, pois na realidade são menos nefastos para o consumidor,
- Por fim, a implementação da legislação necessária e adequada a este tipo de fármacos na grande maioria dos países desenvolvidos (Cunha *et al.*, 2006).

A nível da comunidade científica, esta tem revelado um interesse gradual pelo estudo das plantas medicinais, desde a sua constituição, princípios ativos e aplicações farmacológicas. Na Alemanha, por exemplo, entre 1995 e 2000 quase duplicou o número de médicos que fizeram formação específica em Fitoterapia (WHO, 2003). A investigação nesta área tem evoluído consideravelmente e a realização de congressos, cursos específicos e simpósios, bem como a publicação de artigos ou documentos oficiais, com enorme rigor científico, têm contribuído favoravelmente para o progresso da Fitoterapia (Cunha *et al.*, 2006).

iii. Qualidade, eficácia e segurança na Fitoterapia

Tal como já foi descrito anteriormente, o uso de plantas medicinais é reconhecido ao longo de vários séculos, e apesar da sua relevância, a história da regulamentação do seu

uso é relativamente recente. A adoção de critérios comuns para a seleção, legalização e utilização de plantas medicinais, com o conhecimento dos seus benefícios, toxicidade e contra-indicações é de extrema importância, uma vez que poderão estar associados aos mesmos riscos para a saúde pública. É fundamental garantir a qualidade, segurança e eficácia na utilização destes produtos de origem vegetal, por um lado, efetuando o controlo sanitário, botânico e químico da planta e por outro, desenvolvendo normas adequadas com avaliação das suas propriedades farmacológicas (Palma *et al.*, 2002). É de extrema importância a adoção de métodos científicos que permitam uma investigação fitoquímica criteriosa e com elevada sensibilidade, e a definição clara das suas atividades biológicas (Valverde, 1999).

De acordo com Calixto (2000), a finalidade atribuída aos produtos derivados de plantas medicinais varia consoante o país em questão. Por exemplo nos EUA, estes produtos são comercializados como suplementos alimentares, enquanto que noutros países são considerados como fármacos, utilizados para prevenção e tratamento de determinadas patologias e, por esta razão, para serem registados oficialmente necessitam de um processo de avaliação e certificação da sua segurança e eficácia clínica. Em Portugal, a designação de medicamento à base de plantas é atribuída e regulada pela INFARMED, sendo a maioria dos fitoterápicos comercializados como suplementos alimentares. (Costa *et al.*, 2012)

Pelas razões apontadas, sobretudo os países industrializados, sentiram necessidade de criar sistemas de regulação para a utilização das plantas medicinais. A título de exemplo, a Alemanha em 1980 formou a “*Comission E – monographs*”. Neste contexto, nove anos depois (1989), seis organizações nacionais (Farmacopeias), nomeadamente de países como a Alemanha e França, fundaram a *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP). Esta instituição assumiu a responsabilidade de uniformizar critérios na definição, utilização e avaliação da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos à base de plantas medicinais, elaborando monografias relativas ao assunto, apoiando pesquisas científicas na área e contribuindo para o aperfeiçoamento da Fitoterapia na Europa. Para além disso, constituiu função deste organismo adaptar e harmonizar a legislação europeia relativamente à Fitoterapia (Barrett, 2004). Nos

últimos anos, verificou-se um acréscimo no número de países que incorporaram a estrutura da ESCOP, incluindo Portugal. (Steinhoff, 1999). Apesar deste facto, regista-se o resultado de um inquérito a 141 países, no qual 74% (104 países) afirma não apresentar um organismo nacional (Farmacopeia) cientificamente especializado em todos os assuntos relacionados com plantas medicinais, no entanto 56% deste grupo de países confirma utilizar uma Farmacopeia como referência (WHO, 2005).

A OMS, entidade reguladora da saúde pública a nível mundial, desde 1978 que assume a Fitoterapia como uma terapia alternativa de eficácia comprovada e, desde essa altura que tem vindo a elaborar várias monografias, resultado de investigações de alto rigor científico, a título de exemplo refere-se o documento intitulado “*WHO Traditional Medicine Strategy 2002 – 2005*”, o qual regulamenta, na generalidade, as Medicinas Alternativas. Em seguida, outros documentos oficiais (monografias) têm vindo a ser publicados pela mesma organização, resultado de várias reuniões internacionais com o objetivo de promover a qualidade e a segurança neste tipo de fármacos, um destes documentos é o *WHO Guideline on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*, 2004 (WHO, 2004; Carvalho, 2012).

A generalidade da população aceita, com frequência, como verdadeiro a realidade de que todas as plantas verdes, naturais e ecológicas não trazem qualquer risco para a saúde pública, no entanto a realização de ensaios clínicos sobre as mesmas é indispensável, nos dias que correm (Carvalho *et al.*, 2007). Todos os produtos oriundos da medicina alternativa, como as plantas medicinais, que apresentam fins preventivos ou terapêuticos precisam de ser avaliados pelas autoridades sanitárias antes da sua comercialização. Os ensaios pré-clínicos e os ensaios clínicos fazem parte dos estudos necessários que um laboratório farmacêutico deverá efetuar para a avaliação da eficácia, qualidade e segurança de medicamentos à base de plantas medicinais (fitoterápicos) podendo desta forma ser aprovados pelos mecanismos governamentais e, mais tarde, colocados à venda no mercado (Carvalho, 2012).

Os ensaios pré-clínicos consistem em ensaios *in vitro* (culturas celulares e órgãos isolados) e *in vivo* (animais de experimentação). Uma vez comprovada a sua eficácia terapêutica e segurança do medicamento elaborado à base de plantas medicinais e seus

derivados procede-se aos ensaios clínicos em pessoas. Os ensaios clínicos processam-se em quatro fases: nas primeiras duas fases comprova-se a eficácia, tolerância e segurança do produto à base de plantas medicinais, administrando doses crescentes do mesmo a um pequeno grupo de voluntários saudáveis; na terceira utiliza-se um grupo relativamente grande de pacientes (2000 – 5000 pessoas) para estabelecer definitivamente a eficácia terapêutica e o risco de aparecimento de reações adversas à administração do referido produto. No entanto, mesmo após o registro das reações adversas e comercialização dos produtos, poderão surgir situações novas e, por esta razão, existe a fase quatro que é a fase pós comercialização em que se estuda novas indicações assim como a eficácia e a segurança na utilização clínica diária, aqui o estudo é efetuado a uma escala maior escala do que nas fases anteriores (>5000 pessoas) por tempo indeterminado, nos quais são determinados padrões de utilização e controlo da toxicidade da droga e eficácia a longo prazo, ou seja, é importante uma farmacovigilância permanente. Por último, salienta-se que a relação benefício-risco de um fitoterápico (ou outro produto de origem vegetal com o mesmo fim) tem uma componente dinâmica, uma vez que poderá estar sempre em mudança e evolução (Carvalho, 2012).

iv. Aspetos legais na implementação mundial da Fitoterapia

As entidades governamentais de cada país têm a missão de definir normas a cumprir, relativamente à importação/exportação de plantas medicinais, devendo para tal efetuar um contacto frequente com os respetivos países, encontrando critérios uniformes que respeitem a segurança, qualidade e eficiência destes fármacos (WHO, 2006; Capasso *et al.*, 2003). No entanto, regista-se que o processo de criação e regulação da legislação relativo às plantas medicinais não é uniforme em todos os países, ou seja, varia de país para país, por um lado por questões culturais e, por outro, pelo escasso número de estudos científicos efetuados com plantas medicinais (Calixto, 2000).

As normas estabelecidas e aplicadas relativamente à comercialização dos produtos à base de plantas medicinais, nos países industrializados, deverão assentar em dois pressupostos importantes: por um lado, a proteção da saúde pública e, por outro, a livre circulação de medicamentos entre os vários países (Carvalho *et al.*, 2007).

O maior contributo para a implementação legal da Fitoterapia partiu de instituições, como a “*Comission E*”, do Ministério da Saúde de Alemanha, e de organizações de maior dimensão, como a OMS e ESCOP. Desde 1978, a OMS tem vindo a aprovar várias Diretivas Comunitárias, as quais regularizam o registo de determinadas plantas medicinais e as normas de utilização, certificação de qualidade e circulação das mesmas, a fim de serem aplicadas homoganeamente por todos os Estados Membros da Comunidade Europeia. Destacam-se as Diretivas Comunitárias com especial relevância: as primeiras em 2001 (2001/82/CE e 2001/83/CE) e em seguida, em 2004, outros dois textos oficiais (2004/24/CE e 2004/28/CE) (Watson e Preedy, 2008). Estas últimas Diretivas de 2004 estabelecem as advertências necessárias à autorização para a comercialização dos medicamentos à base de plantas, aos Estados Membros da União Europeia. Desta forma, previamente ao pedido de autorização para a comercialização de qualquer fitoterápico, deverá elaborar-se um documento com informações relativas a ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, farmacológicos e toxicológicos e, ainda, relativas a ensaios clínicos que comprovem a sua eficácia, qualidade e segurança. Após criteriosos processos de avaliação, os fitoterápicos podem ser comercializados garantindo assim a proteção da saúde pública. A Diretiva ressalva a situação em que o(s) constituinte(s) ativo(s) da planta medicinal a ser avaliada já apresenta(m), na literatura científica publicada, uso clínico bem estabelecido e provas credíveis acerca da sua eficácia e segurança. Em oposição à diretiva de 2004, refere-se a Diretiva 2001/83/CE a qual não exigia a apresentação do relatório referente a ensaios clínicos das plantas medicinais e dos produtos à base destas (Galapai, 2008; Capasso *et al.*, 2003; Diretiva 2004/24/CE).

Com o objetivo de examinar as variadíssimas plantas, e extratos das mesmas, em 1997, a Comissão Europeia e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) fundaram um grupo de trabalho intitulado *Working Group on Herbal Medicinal Products* (HMPWG),

que anos mais tarde (2004) foi substituído pelo *Herbal Medicinal Products Committee* (HMPC), o qual assumiu a responsabilidade pela elaboração de uma lista de substâncias derivadas de plantas, preparados e combinações, pela criação de normas capazes de regularizar o uso de produtos à base das plantas, pela elaboração das correspondentes monografias comunitárias (as quais incluem dados relevantes sobre estes produtos, como a sua definição, componentes, dados clínicos, propriedades farmacológicas, e referências bibliográficas) e, por fim, pelo acompanhamento científico a todos os estados membros (Watson e Preedy, 2008; European Medicines Agency – HMPC – homepage). Refere-se, ainda, que nos EUA, em 1998, o *National Institute of Health* criou o *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM), exatamente com o mesmo propósito que os grupos criados na União Europeia (NCCAM – homepage).

Relativamente a outros países, sobretudo da Ásia e África, onde é consideravelmente elevada a utilização de plantas medicinais nos cuidados primários de saúde, os mesmos têm vindo igualmente a reunir esforços no sentido de legalizar os produtos obtidos a partir das mesmas, destacando-se a conferência, intitulada WHO – *Guidelines on minimum requirements for the registration of herbal medicinal products in the Eastern Mediterranean Region*. Nesta uniformizaram-se critérios na definição do controle de qualidade, segurança e eficácia relativa à utilização de plantas medicinais (WHO, 2006).

Neste contexto, apesar das diretivas e imensas monografias existentes até à altura, nem todos os países apresentam um sistema legislativo bem estruturado que possa fiscalizar a controlar a comercialização dos produtos à base de plantas medicinais. Segundo dados disponíveis no documento oficial da WHO (*National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines – Report of a WHO Global Survey, 2005*), é possível verificar que após um inquérito realizado a 141 países acerca da existência, ou não, de um sistema legal nacional referente à utilização de plantas medicinais, um número significativo de países (65%) afirma apresentar o respectivo sistema legislativo e 34% dos países inquiridos não apresenta qualquer sistema regulador – Figura-2.

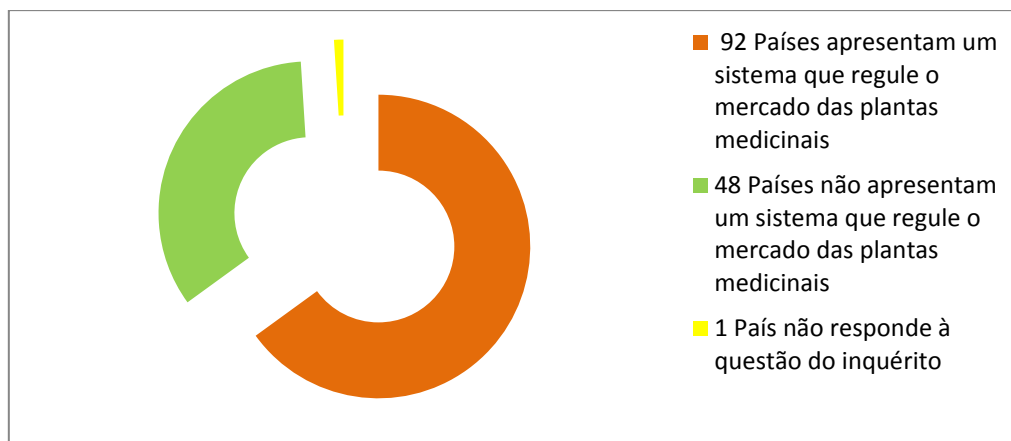


Figura-2 – Resultado do inquérito acerca da existência de um sistema legislativo referente à utilização de plantas medicinais

Fonte – Adaptado de WHO, 2005.

Este inquérito conclui que até 2005, a implementação legal da Fitoterapia, a nível mundial, foi conduzida apenas por um reduzido número de Organismos Nacionais e Internacionais, nomeadamente a OMS, a *Comission E* e a ESCOP (WHO, 2006).

Finalizando este ponto, note-se que, em Portugal, a entidade pública que assume a responsabilidade pela regulação, supervisão e fiscalização de medicamentos à base de plantas (fitoterápicos) é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), associada ao Ministério da Saúde. Esta entidade diligencia no sentido de garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos, autorizar a sua comercialização, e assegurar estar alerta para possíveis efeitos adversos que se verifiquem durante a utilização dos mesmos, tendo autoridade para os retirar do mercado caso os benefícios não compensem os efeitos secundários (INFARMED,2008).

Relativamente ao exercício da atividade terapêutica não-convencional, refere-se a legislação implementada recentemente, a qual visa regulamentar o exercício desta atividade dirigido a profissionais, estudantes e possíveis interessados nesta área (Diretiva 71/2013).

v. Seleção e registo oficial das plantas medicinais utilizadas na Fitoterapia

Tal como foi referido anteriormente, organismos como a *Comisson E*, a ESCOP, a HMPC e a OMS assumem um papel relevante na implementação da legalização da Fitoterapia, sendo responsáveis pela definição de critérios para a seleção e registo oficial das plantas medicinais, elaborando a respectiva lista de plantas seguras, eficazes, cientificamente reconhecidas e aprovadas, para fins terapêuticos (Rates, 2001). Em 1986, durante a quarta Conferência Internacional das Autoridades Reguladoras de Drogas, realizada em Tóquio, uma das Organizações referidas anteriormente, a OMS, ficou responsável pela composição de uma lista de plantas medicinais, e preparados das mesmas, na qual incluísse as mais utilizadas nos países envolventes, reunindo o máximo de informação credível, eficaz, segura e cientificamente provada acerca das mesmas. O documento com os princípios básicos para a avaliação de plantas medicinais foi elaborado pela OMS e, mais tarde, aprovado em 1991 no Canadá durante a sexta Conferência Internacional das respectivas autoridades. A partir dessa altura, a OMS tem vindo a elaborar um vasto número de monografias relativas à qualidade, segurança e eficácia na utilização de determinadas plantas medicinais e dos produtos à base destas. Estas monografias assentam numa revisão sistemática da literatura científica existente, artigos de revisão, bibliografia presente em artigos de revisão e nas informações recolhidas junto dos restantes Organismos Nacionais e Internacionais, como as Farmacopeias, a ESCOP ou Comission E (WHO, 1999; Rates, 2001).

Relativamente ao registo das plantas medicinais, após reuniões entre os Organismos dos variadíssimos países envolvidos, a OMS em 2006 promove a homogeneização no reconhecimento das plantas medicinais, propostas por cada região do mundo, definindo um conjunto de informações que cada planta deverá conter. O quadro-1 mostra a informação que deverá acompanhar cada planta medicinal.

Informações necessárias relativamente a uma planta medicinal
- Nome científico/botânico da planta (nomenclatura binominal apresentada em latim);
- Nome comum da planta (inglês);
- Nome comum da planta apresentado em diversos idiomas;
- Parte útil da planta;
- Nome da planta medicinal;
- Nome(s) comum(ns) da planta medicinal;
- Forma de apresentação da planta (pó, chá, extrato);
- Modo de administração (oral, inalação, uso externo);
- Doses diárias, de acordo com a literatura específica da planta, que proporcionem a segurança na sua utilização.

Quadro-1 – Resumo das informações que devem acompanhar cada planta medicinal

Fonte – Adaptado de WHO, 2006.

Para além da definição das informações relevantes e imprescindíveis que devem acompanhar a planta medicinal, para que o seu registo seja oficial deverá, ainda, ser classificada de acordo com as seguintes categorias:

- Classe I (plantas medicinais de segurança comprovada);
- Classe II (segurança verificada apenas sob determinadas condições);
- Classe III (plantas medicinais de duvidosa segurança) (WHO, 2006).

Após o registo oficial da planta medicinal, a mesma pode ser utilizada na obtenção de produtos com fins preventivos e/ou terapêuticos, garantindo assim que a população tenha acesso a produtos seguros, eficazes e de qualidade comprovada (INFARMED, 2008).

2 – A Fitoterapia e o cancro

O cancro é uma patologia que já foi, em tempos atrás, considerada como uma doença invulgar com registo de casos pontuais, no entanto presentemente é vista como uma doença devastadora transformando-se num problema de saúde pública e mundial, com aproximadamente 12,7 milhões de casos e 7,6 milhões de mortes, em 2008, e um valor estimado de 21 milhões de novos casos, em 2030 (World Cancer Research Fund, 2008; Jemal *et al.*, 2010).

O cancro é uma patologia que se caracteriza por uma divisão e crescimento anómalo (sem controle) de determinadas células, sendo que quando se verifica um crescimento progressivo, sem possibilidade de ser interrompido, apresenta como consequência provável a morte do paciente (American Cancer Society, 2010; Pories *et al.*, 2009). Qualquer célula normal contém 23 pares de cromossomas, sendo que cada cromossoma apresenta diferentes genes, os quais definem características do corpo e regulam atividades importantíssimas e fundamentais do organismo humano. Na situação em que se verifica uma divisão e crescimento de células normal, a função genética funciona e o organismo humano é considerado saudável. No entanto quando a divisão das células é anómala implica uma mutação que altera um ou mais genes, por esta razão refere-se que o cancro resulta de uma alteração genética dentro das células (Ko *et al.*, 2008). Por um lado, o consumo de tabaco e químicos, as infeções no organismo, e exposição a radiações são frequentemente apontados como fatores externos que conduzem a esta patologia, por outro, salientam-se como fatores internos a hereditariedade, as mutações que ocorrem no organismo, a debilidade do sistema imunitário e as hormonas (Ko *et al.*, 2008). Segundo a *American Cancer Society*, 78% dos cancros registados são diagnosticados em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos (American Cancer Society, 2010; Pories *et al.*, 2009).

Nos últimos anos, os produtos provenientes da natureza (animal, plantas ou microrganismos) têm desempenhado um papel relevante na prevenção, e tratamento, de determinados tipos de cancro (Nobili *et al.*, 2009). De acordo com Pan *et al.* (2010), os produtos de origem natural que provêm de plantas terrestres e marinhas, animais e microrganismos, tendem a apresentar maior diversidade e qualidade estrutural molecular, quando comparados com as substâncias sintéticas. Regista-se que muitas substâncias sintéticas, farmacologicamente ativas, provêm de recursos naturais, como as plantas medicinais (Kitagishi *et al.*, 2012). Atualmente os fitoterápicos, são considerados como potenciais agentes preventivos do cancro, uma vez que apresentam um nível de toxicidade baixo ou praticamente inexistente, uma eficácia elevada e comprovada, a possibilidade de serem consumidos oralmente, um baixo custo, um mecanismo de ação conhecido e uma boa aceitação pela comunidade, em geral e científica (Tascilar *et al.*, 2006).

O crescente interesse, pela generalidade da comunidade científica, na Fitoterapia, comprova-se também pelo número vasto de artigos encontrados na base de dados Pubmed. A criação de programas financiados pelo *National Cancer Institute*, os quais apresentam como objetivo encontrar e analisar produtos de origem natural com poder preventivo na patologia em causa, é igualmente um bom exemplo do interesse científico na aplicação dos potenciais benefícios associados às plantas medicinais (Nobili *et al.*, 2009).

No presente trabalho importa relacionar a utilização de produtos de origem vegetal (fitoterápicos) com a prevenção do cancro. De seguida apresentam-se estudos exemplificativos, como forma de mostrar as propriedades anti-cancerígenas de várias plantas, ou preparados destas.

Kitagishi *et al.* (2012) referem que é importante a caracterização sistemática dos princípios ativos presentes nas plantas medicinais, bem como os seus mecanismos de ação, de forma a justificar a sua eficácia na prevenção do cancro. Consideram que existe

um trabalho relevante a desenvolver, na área da Biotecnologia, com o intuito de encontrar evidências que comprovem a eficácia das plantas, e seus derivados, normalizando o seu uso clinicamente. Os autores referem que o consumo de *curcumina*, um componente do açafrão em pó, tem sido indicado como fator de redução da incidência do cancro do cólon. Um dos possíveis mecanismos anti-cancerígenos, associados às plantas medicinais, relaciona-se com o seu poder imunomodulador.

No estudo apresentado por Zaid *et al.* (2012), os autores defendem as propriedades anti-cancerígenas de determinadas plantas utilizadas na medicina tradicional árabe-islâmica e o seu potencial papel na melhoria da qualidade de vida em pacientes com cancro. Analisam pormenorizadamente nove plantas muito utilizadas no Médio Oriente, com fins preventivos e terapêuticos no desenvolvimento do cancro. Neste artigo os autores salientam a existência de vários estudos epidemiológicos, os quais têm demonstrado consistentemente uma evidente, e significativa, associação positiva entre a ingestão de frutas e verduras e a reduzida taxa de mortalidade por cancro e outras doenças degenerativas, bem como o envelhecimento. Isto deve-se ao facto de que estes alimentos podem fornecer uma combinação ótima de fibra dietética, antioxidantes naturais, e outros compostos bióticos. Algumas substâncias presentes nos alimentos podem controlar as funções fisiológicas do corpo e imunológicas do organismo, as quais são indispensáveis para a defesa do organismo contra o ataque de organismos patogénicos ou a formação de células cancerosas e, assim, desempenhar um papel central na manutenção da saúde. Em seguida os autores expõem uma série de alimentos utilizados na dieta Mediterrânea rica em frutos, legumes, plantas silvestres comestíveis, sementes, nozes, cereais e azeite, que apresentam o carácter anti cancerígeno. Para os mesmos, referem dados epidemiológicos que comprovam a existência de princípios ativos isolados e a sua importância na prevenção de alguns tipos de cancro e, igualmente na inibição do desenvolvimento de cancros em animais de laboratório.

II – Desenvolvimento

1 - Plantas medicinais com maior impacto na prevenção do cancro

Para cada uma das plantas seleccionadas, analisar-se-ão os seus compostos (princípios) ativos, mecanismos de ação, efeitos farmacológicos, efeitos adversos e interações com fármacos, bem como a sua relação científica com a prevenção do cancro.

i. *Ginkgo biloba*

O *Ginkgo biloba* (nome em latim – ginkgo “com dois lobos”) é uma árvore sagrada do Oriente originária da China, Japão e Coreias do Norte e Sul, sendo cultivada em diversos países, nomeadamente na China, França e sudoeste dos Estados Unidos da América (figura-3) (Cunha *et al.*, 2006; Schulz *et al.*, 2002).



Figura-3 – *Ginkgo biloba*

A partir das folhas verdes secas da árvore de ginkgo é possível obter o fitofármaco, ou seja, os princípios ativos. Desta forma, para rentabilizar o potencial da planta, a colheita das folhas deverá acontecer enquanto as mesmas apresentam uma cor verde pura. As folhas são colhidas das árvores e, depois de secas, são comprimidas em grandes fardos de forma a manter esta secura evitando, assim, a fermentação das mesmas devido à humidade. Após a secagem das folhas, a produção dos extratos de ginkgo é feita de um modo padrão, utilizando-se solventes polares. Regista-se que estes extratos deverão ter uma proporção de erva bruta/extrato adequada: A monografia publicada pela *Commission E*, em 1994, determina que a aceitabilidade dos extratos de ginkgo está dependente do valor da proporção erva/extrato se enquadrar com o seguinte intervalo de valores [35:1 a 67:1], e que tenham sido obtidos com uma mistura de água e acetona, seguida de uma purificação sem adição de qualquer outra substância. Refere-se, ainda, que este processo

padronizado permite eliminar substâncias inconvenientes, nomeadamente as que possam apresentar um maior risco tóxico (gorduras, taninos, ceras, biflavonóides, ginkgol, ácidos ginkgólicos, etc). Os extratos ideais para a produção de produtos fitoterapêuticos são designadas na literatura como EGb 761 e LI 1370 (Schulz *et al.*, 2002).

Um dos pioneiros nos estudos com ginkgo foi o alemão Willmar Schwabe, que em conjunto com os seus colegas, conseguiu isolar os princípios ativos desta planta, determinando e descrevendo os seus efeitos medicinais (Cass e English, 2002). O quadro – 2 resume as percentagens específicas para os compostos ativos dos extratos do ginkgo.

Compostos ativos do Ginkgo	Percentagem
Glicosídeos flavonóides (quercetina, kaempferol e isoramnetina)	22 – 27 %
Lactonas de terpeno (bilobalídios e os ginkgolídios A, B e C)	5 – 7 %

Quadro-2 – Compostos ativos dos extratos de Ginkgo biloba

Fonte – Adaptado de Schulz *et al.* (2002) e Forlenza (2003).

De acordo com Cunha *et al.* (2006) a ação combinada destes princípios ativos permite associar a esta planta as seguintes atividades farmacológicas: *aumenta a resistência dos capilares e a oxigenação dos tecidos, previne a peroxidação lipídica causada pelos radicais livres, evitando a perda de memória e a decadência das funções cognitivas, aumenta a resistência e diminui a permeabilidade vascular, apresenta uma “ação vasodilatadora periférica e inibidora da agregação plaquetária”* (Cunha *et al.*, 2006, pp 354).

No entanto, refere-se que determinadas ações farmacológicas podem estar diretamente relacionadas com um grupo específico dos princípios ativos, a título de exemplo:

- Os flavonóides do ginkgo apresentam propriedades antioxidantes e são consideravelmente eficientes no combate aos radicais livres;

- As lactonas de terpenos protegem os tecidos cerebrais agindo igualmente no combate aos radicais livres, ao mesmo tempo que reduzem a formação dos mesmos, protegendo o cérebro e as células nervosas dos efeitos prejudiciais de hipóxia (fluxo deficiente de oxigénio até ao cérebro). Para além disso, favorece a absorção de glicose pelo corpo, aumentando assim a produção da molécula ATP (adenosina trifosfato);

- Os gincolídeos, uma das lactonas de terpeno, apresentam atividade específica na redução da coagulação do sangue devido aos seus efeitos reguladores do fator de ativação das plaquetas (PAF). Salienta-se, ainda, que o PAF é necessário para o bem-estar do organismo, no entanto quando em excesso pode promover a coagulação excessiva do sangue e restringir o fluxo sanguíneo para o cérebro, reduzindo assim a quantidade de oxigénio por ele recebida (Cass e English, 2002).

Regista-se que em relação à toxicidade dos extratos de ginkgo, a mesma é relativamente baixa, no entanto em pacientes com hipersensibilidade podem surgir dermatites, cefaleias e problemas gastrointestinais leves (Cunha *et al.*, 2006; Schulz *et al.*, 2002). Salvi e Heuser (2008) descrevem as interações do ginkgo com fármacos como, anticonvulsivantes, aspirina, ferro, omeprazol, paracetamol, ticlopidina e varfarina.

a) Ginkgo biloba na prevenção do cancro

Zhang *et al.* (2008) apresentaram um estudo com o objetivo de determinar o mecanismo de atuação de um dos compostos mais importantes dos flavonóides do ginkgo - o kaempferol - e o seu efeito sobre a proliferação de células do cancro do pâncreas, partindo de dados da literatura descrevendo o composto com atividade anticancerígena. Assim, após o tratamento das células com uma dose diária de kaempferol, durante 4 dias, a proliferação das células cancerígenas foi significativamente inibida em 79% e 45,7%, o que permitiu concluir que este composto inibe de uma forma eficaz a proliferação de células de cancro do pâncreas.

Mesallamy *et al.* (2011) desenvolveram um estudo no sentido de avaliar o potencial efeito quimiopreventivo dos extratos de *Ginkgo biloba* e de *Marianum silybum* (silimarina), quando se induz uma situação de cancro hepático, em ratos. O quadro – 3 mostra como foram divididos os grupos de estudo com ratos:

Grupo	Descrição do grupo
1	Ratos normais (controlo).
2	Ratos administrados com uma dose de NDEA 10 mg/kg, cinco vezes por semana, durante dozes semanas, de forma a induzir o cancro hepático.
3	Ratos administrados com NDEA, igualmente, mas tratados previamente (uma semana antes) com extratos de silimarina.
4	Ratos administrados com NDEA, igualmente, mas tratados previamente (uma semana antes) com extratos de <i>Ginkgo biloba</i> .
5	Ratos administrados com NDEA, igualmente, mas tratados posteriormente (durante as próximas quatro semanas) com extratos de silimarina.
6	Ratos administrados com NDEA, igualmente, mas tratados posteriormente (durante as próximas quatro semanas) com extratos de <i>Ginkgo biloba</i> .

Quadro–3 – Quadro resumo com grupos de estudo experimentais

Fonte – Adaptado de Mesallamy *et al.* (2011)

No final do período experimental, foram analisados os resultados e constatou-se que o tratamento profilático com os extratos das duas plantas mostrou uma proteção significativa contra o cancro hepático induzido, enquanto que o tratamento terapêutico com os mesmos extratos, durante as quatro semanas após a administração do NDEA, não se verificou tão eficaz. O pré e pós tratamento com os dois extratos melhoraram significativamente alguns dos parâmetros hepáticos avaliados neste estudo, quando comparados com os ratos do grupo 2. O estudo revelou, então, que o tratamento prévio com extratos de *Ginkgo biloba* e silimarina é mais eficaz na proteção do cancro hepático do que no tratamento terapêutico da doença, o que permite comprovar que os mesmos são fortes candidatos a agentes quimiopreventivos.

ii. Ginseng

O *Panax Ginseng*, incluindo o Ginseng Asiático (*Panax ginseng*) e o Ginseng Americano (*Panax quinquefolius*), é provavelmente uma das plantas mais estudadas por todas as civilizações do mundo devido às suas inúmeras aplicações medicinais (figura -4).

O ginseng deriva do nome asiático “jenche” que pode ser traduzido como “imagem do homem”, é uma planta originária da China e Coreia, sendo cultivada em diversos países, nomeadamente na China, Coreia, Sibéria Oriental e nos Estados Unidos da América (Cunha *et al.*, 2006; Schulz *et al.*, 2002; Salvi e Heuser, 2008).



Figura-4 - *Ginseng*

Esta planta medicinal perene (família Araliaceae) apresenta raízes amarelas e frequentemente ramificadas, com odor aromático e sabor amargo-doce, tendo um crescimento aproximado de seis anos (Schulz *et al.*, 2002). Os pós e extratos do ginseng secos contêm os princípios ativos descritos no quadro – 4.

Compostos ativos do Ginseng	Percentagem
Saponinas glicosídicas (30 ginsenosídeos identificados e conhecidos como R _C , R _{g-1} , etc)	2 – 3 %
Substâncias voláteis solúveis em éter	0,05 %

Quadro-4 – Compostos ativos dos extratos e pós de Ginseng

Fonte – Adaptado de Schulz *et al.* (2002)

Salientam-se, em seguida, as atividades biológicas dos extratos e pós de ginseng, mais precisamente das suas saponinas, de acordo com Cunha *et al.* (2006):

- *Aumento da capacidade de resistência às doenças e ao stress por ação sobre o eixo hipotálamo-hipófise-cortex supra-renal;*
- *Aumento da longevidade e crescimento das células normais;*
- *Ação antiviral e antiagregante plaquetária;*
- *Inibição da peroxidação lipídica sendo anti-radicalar,*
- *Atividade tónica cardíaca (Cunha et al., 2006, pp 356).*

Segundo a *Commission E*, o ginseng é indicado para situações de cansaço e debilidade, aumentando o poder de concentração e a capacidade de trabalho. No entanto apresenta contra-indicações relevantes, tais como, o seu uso durante gravidez/aleitamento, em pacientes com hipersensibilidade ao ginseng, em pacientes com insónia, hipertensão, taquicardia, hiperestrogenismo, febre e hemorragias nasais (Cunha et al., 2006).

Relativamente a interações com outros fármacos, o ginseng não deverá ser associado a ansiolíticos, a estimulantes (certos tipos de chá ou café) ou a anticoagulantes. O uso abusivo e continuado de ginseng apresenta riscos e pode conduzir a situações de insónias, nervosismo, hipertensão arterial, urticária e diarreia matinal (Cunha et al., 2006; Salvi e Heuser, 2008).

a) Ginseng na prevenção do cancro

Li et al. (2010) defendem a necessidade da comunidade científica apostar na descoberta de novas formas preventivas e terapêuticas no combate a um dos cancros mais comuns nos EUA, o cancro colo-rectal. Como ponto de partida, referem um estudo de 1990, no qual se verifica que o consumo de ginseng, a longo prazo, se encontra associado a uma diminuição do risco de várias doenças malignas, sugerindo propriedades anticancerígenas relativamente à planta. Entre outras observações mais pormenorizadas e específicas, Li e colaboradores (2010) mostram que o extrato da raiz do ginseng americano (previamente vaporizado durante 4 horas) induziu a morte das células cancerígenas colo-rectal, o que corrobora o estudo referido da década de 90.

No artigo apresentado por Wang e Yuan (2008) é demonstrado o potencial papel do ginseng americano na terapêutica do cancro colo-rectal, sendo os principais constituintes farmacologicamente ativos os ginsenósidos. Os autores referem que o tratamento das raízes de ginseng, após vaporização a determinada temperatura, pode alterar o perfil dos constituintes ativos da planta e melhorar as suas propriedades anticancerígenas.

Luo *et al.* (2008) justificam o seu estudo a partir da necessidade de um melhor entendimento sobre as propriedades anti cancerígenas dos compostos ativos encontrados no ginseng americano (S_{2h}) e ginsenósido R_{g3} . Assim, experimentalmente, a 116 células humanas de cancro colo-rectal foram adicionados extratos de ginseng americano (S_{2h}) e ginsenósido R_{g3} , previamente vaporizados a 120°C e devidamente tratados e secos. Os resultados obtidos sugerem que ambos os compostos apresentam a capacidade de inibir, significativamente, o crescimento das células humanas de cancro colo-rectal.

iii. Gengibre

O Gengibre (*Zinziber officinale Roscoe*) é uma planta perene da família das Zingiberáceas de dimensões reduzidas (0,6 a 1,2 m), originária de regiões tropicais entre a Índia e a China, cujos terrenos são argilosos e bem drenados. Atualmente é cultivada na Índia, Extremo Oriente e em zonas tropicais da Jamaica, Indonésia, Nigéria Serra Leoa e Austrália (figura-5) (Cunha *et al.*, 2006).



Figura-5 – Gengibre

O rizoma é a parte da planta cultivada e mais utilizada para fins medicinais, estando nele presentes os princípios ativos descritos no quadro – 5 (Magnoni, 2012).

Compostos ativos do Gengibre	Percentagem
Substâncias de sabor acre e picante (gigeróis e sogaóis)	5 – 8 %
Óleo essencial (sesquiterpenos)	2 – 3 %

Quadro–5 – Compostos ativos dos extratos e pós de Gengibre

Fonte – Adaptado de Schulz *et al.* (2002)

O gengibre também possui na sua composição química amido, lecitinas, proteínas e sais minerais (Magnoni, 2012) Salientam-se, em seguida, as atividades biológicas do gengibre, nomeadamente, das suas substâncias picantes que são responsáveis por estimular a secreção salivar e gástrica, aumentar a tonicidade da musculatura intestinal e o peristaltismo; o pó de gengibre apresenta um ação antiemética (Cunha *et al.*, 2006).

O gengibre é indicado para situações de frieiras, má digestão, flatulência, intoxicações alimentares e enjoos (antiemético); igualmente pode ser utilizado em quadros ligeiros de tosse, gripe, constipações e problemas respiratórios, como anti inflamatório, anti séptico e antipirético; e, por último, na prevenção da hipertensão arterial. Apesar destes benefícios, apresenta contra indicações relevantes uma vez que o seu consumo durante a gravidez, lactação e em crianças inferiores a 6 anos, pode provocar quadros de úlceras pépticas, colite, doenças hepáticas, e neurológicas, tais como epilepsia e Parkinson (Cunha *et al.*, 2006).

a) Gengibre na prevenção do cancro

Elkady *et al.* (2012) apresentam um estudo no qual analisam o impacto dos extratos derivados da planta gengibre, sobre o crescimento das células do cancro da mama. Um vasto número de produtos naturais, onde se incluem as plantas, vegetais, ervas e especiarias, têm vindo a ser apontados cientificamente como potenciais agentes anticancerígenos, pela sua capacidade de indução da apoptose das células tumorais. Entre os vários produtos naturais, o gengibre tem sido alvo de interesse da comunidade científica, razão pela qual se destaca a existência de um número significativo de estudos *in vitro* e *in vivo* que fornecem provas substanciais da sua eficácia, enquanto agentes anticancerígenos. De acordo com Rhode *et al.* (*cit. in* Elkady *et al.* 2012) os extratos do gengibre utilizados no tratamento de células de cancro do ovário conduziram à inibição do crescimento das respectivas células. Relativamente à atividade apoptótica do gengibre, os autores referem vários relatórios que confirmam que alguns compostos presentes no gengibre induzem a apoptose das células cancerígenas, apresentando assim efeitos preventivos no desenvolvimento do cancro.

Segundo Sang *et al.* (2009), a maioria dos investigadores tem considerado os gigeróis como os princípios ativos com maior impacto na atividade preventiva do cancro, dando pouco ênfase aos sogaóis, produto obtido a partir da desidratação dos gigeróis durante o seu armazenamento ou processamento térmico. No trabalho desenvolvido pelos autores, foram purificados e identificados os gigeróis e sogaóis dos extratos de gengibre e analisadas as suas atividades anticancerígenas e anti inflamatórias. Os resultados obtidos revelaram que os constituintes ativos sogaóis apresentaram um maior efeito inibidor do crescimento celular, quando comparado com os gigeróis, em células de cancro do pulmão e cólon.

O recente estudo desenvolvido por Zhu *et al.* (2013) parte do princípio, cientificamente provado anteriormente, de que os compostos (6), (8) e (10) – sogaóis são mais eficazes na actividade antiproliferativa do que os compostos (6), (8) e (10) - gigeróis, nas células humanas cancerígenas do pulmão, H-1299, e nas do cólon, HCT-116. Dos

compostos de sogaól mencionados, o presente estudo teve como finalidade sintetizar os principais metabolitos do composto ativo, (6) – sogaól, e avaliar o seu poder inibidor no crescimento das células cancerígenas humanas, bem como a sua capacidade de indução da apoptose das mesmas. Foram sintetizados doze metabolitos do sogaól e verificou-se que a sua grande maioria apresentou uma atividade consideravelmente positiva contra as células humanas cancerígenas. A hipotética ação dos sogaóis ao nível do impedimento da progressão das células cancerígenas a outros órgãos (formação de metástases) ainda não foi estudada. Com base neste pressuposto, Ling *et al.* (2012) avaliaram o efeito da ação dos sogaóis na invasão das células de cancro da mama e investigaram os mecanismos que lhe estão adjacentes, tendo concluído que o composto ativo (6) – sogaól é um promissor e potente inibidor da invasão das respectivas células. A capacidade do (6) - sogaól em reverter a invasão das células cancerígenas, neste estudo *in vitro*, constitui uma forte esperança para que o mesmo seja utilizado clinicamente.

iv. Alho

O alho (*Allium sativum* L.) é uma planta bolbosa perene da família das Aliáceas, originária da Ásia Central e Ocidental e cultivada, atualmente, em todo o mundo (figura-6) (Cunha *et al.*, 2006). Toda a planta tem um odor característico e a sua raiz é um bolbo, sendo a parte da planta utilizada para fins culinários e terapêuticos (Cravo, 2003). Os princípios ativos da planta encontram-se descritos no quadro-6.



Figura-6 – Alho

Compostos ativos do Alho	Porcentagem
Fructosanas	75 %
Aliinas (sulfóxidos de alquilcisteína)	Não contabilizadas

Quadro-6– Compostos ativos da planta alho

Fonte – Adaptado de Schulz *et al.* (2002)

Após a hidrólise das aliinas, originam-se vários produtos voláteis odoríferos, nomeadamente a alicina e sulfuretos solúveis na água. O alho possui, ainda, na sua composição química açúcares redutores, compostos tiociancos, sais minerais, saponina, e vestígios das vitaminas A e complexos B e C. Os seus compostos sulfurados, solúveis em água, são responsáveis pela diminuição da agregação plaquetária e o aumento da atividade fibrinolítica. Esta planta apresenta propriedades antissépticas, fungicidas, e antivirais e, para além disso, reduz o nível de colesterol e manifesta uma ação diurética, consequência da presença do princípio ativo, as fructosanas (Cunha *et al.*, 2006).

O alho é utilizado, com fins medicinais, para situações de arteriosclerose, hiperlipidemias, comoções urinárias e respiratórias (gripe, sinusite e bronquite), micoses e na prevenção de tromboembolias. No entanto, as principais contra indicações do seu uso aplicam-se em casos de hemorragias ativas, pré e pós-operatório, trombocitopenia e no tratamento com anticoagulantes. Manifesta efeitos secundários relevantes uma vez que o seu consumo exagerado pode produzir irritações gastrointestinais e reações alérgicas (Cunha *et al.*, 2006).

a) Alho na prevenção do cancro

Wang *et al.* (2012) efetuaram uma análise centrada nos mecanismos moleculares dos compostos sulfuretos alilicos do alho e as suas ações sobre a prevenção do cancro da pele. O alho é amplamente utilizado na medicina alternativa e tem vindo a ser considerado, pelo Instituto Nacional do Cancro, como a planta com maior poder preventivo na respectiva patologia. O seu efeito anticancerígeno é atribuído à presença de compostos orgânicos de enxofre, tais como a alicina e sulfuretos alilicos, sendo que evidências *in vitro* mostram que estes últimos permitem a supressão do crescimento de vários tipos de cancro.

Num estudo apresentado por Antony e Singh (2011) os autores analisam as evidências relativas aos benefícios dos compostos bioativos do alho, incluindo o trissulfureto de dialilo (DATS), nomeadamente a sua ação na redução de lípidos e os seus efeitos anticancerígenos. Os benefícios do alho são atribuídos aos compostos contendo enxofre, gerados no momento do processamento desta planta (corte). As respectivas evidências científicas resultam de investigações laboratoriais e clínicas, as quais utilizam o derivado DATS e demonstram que este composto pode oferecer uma significativa proteção contra cancros induzidos quimicamente em roedores experimentais. Os mecanismos de ação subjacentes ao seu efeito quimio preventivo não se encontram completamente esclarecidos, no entanto os autores salientam que as respostas farmacológicas relativas a este produto natural incluem a alteração cancerígena, a interrupção do ciclo celular, a indução da morte celular por apoptose e a indução “neoangiogenese”. Referem, ainda, um estudo em que se analisou a associação do consumo de alho e o risco de desenvolvimento de cancro do estômago, tendo se concluído que os indivíduos com ingestão habitual de alho, e derivados, apresentavam um risco significativamente menor de desenvolver este tipo de cancro. Estas observações epidemiológicas fomentaram o interesse dos investigadores em identificar os compostos bioativos com propriedades anticancerígenas do alho.

Milner (2001) apresenta uma interessante perspetiva histórica acerca do papel do alho, mais precisamente dos seus compostos sulfurados alílicos, na prevenção e desenvolvimento do cancro. Escritos mais antigos, desde a Grécia, Egipto, China e Índia, referenciam o alho pelos seus poderes medicinais. Esta relevância tem vindo a aumentar nos últimos anos, com o aparecimento de evidências concretas que indicam que esta planta pode influenciar eficazmente a prevenção de doenças cardíacas e oncológicas. Embora Milner reconheça a subsistência de limitações na definição precisa do papel dos compostos ativos do alho no processo anticancerígeno, a hipótese da sua relevância enquanto agente preventivo é suportada pela existência de estudos epidemiológicos e pré clínicos com relativa consistência. Experimentalmente, tem vindo a demonstrar-se que o alho, e os seus compostos sulfurados alílicos, reduzem a incidência de determinados tipos de cancro: peito, cólon, pele, útero, esófago e pulmão. O papel preventivo do alho desenvolve-se por diversos mecanismos: impede a formação de compostos N-nitrosos (NOC), a anulação da bioativação de vários agentes cancerígenos, fomenta a reparação do ADN e reduz a proliferação das células e/ou induz a sua apoptose. No quadro-7 encontram-se descritas as células em cujos compostos sulfurados alílicos apresentam atividade anticancerígena.

Compostos sulfurados	Tipo de Células
Ajoene	Linfócitos, leucócitos e células do cólon
Alicina	Sistema linfático
Sulfureto de dialilo (DAT)	Próstata e leucócitos
Dissulfureto de dialilo (DADS)	Pele, pulmão, próstata, peito e cólon
Trissulfureto de dialilo (DATS)	Pulmão
S – alil cisteína	Neuroblastoma e melanoma
S - alilmercaptocisteína	Próstata e peito

Quadro-7 – Sulfuretos de alilo com propriedades anticancerígenas

Fonte – Milner. (2001)

O autor salienta, ainda, que os compostos sulfurados alílicos, presentes no alho, não funcionam isoladamente e são influenciados por outros componentes alimentares. Então, o trabalho apresentado por Milner (2001) vem no sentido de avaliar as evidências anticancerígenas relativas ao alho e identificar alguns componentes alimentares que podem influenciar significativamente o papel desta planta no processo de prevenção do cancro.

v. Chá verde

O chá é a bebida mais popular, consumida por dois terços da população mundial (Chen *et al.*, 2011). Tanto o chá verde como o preto pode ser obtido a partir das folhas frescas da planta *Camellia sinensis* (Magnoni, 2012), a qual é cultivada na China desde a antiguidade, embora hoje em dia noutros países, tais como a Índia e o Sri Lanka (figura-7) (Cunha *et al.*, 2006).



Figura-7 – Chá verde

A grande diferença entre os dois chás reside no seu processamento: por um lado, as folhas do chá preto sofrem uma fermentação fazendo com que grande parte dos seus princípios ativos, benéficos para a saúde, sofra alterações ou sejam destruídos; por outro, as folhas do chá verde sofrem uma exposição ao vapor de água, imediatamente após a colheita, e em seguida uma secagem natural, preservando assim os seus princípios ativos (Manfredini *et al.*, 2004). Cerca de 78% da produção mundial de chá refere-se ao chá preto, o chá mais consumido na Europa, Estados Unidos da América e Ásia Ocidental; o chá verde, com uma produção mundial de 20%, é muito usual no Japão e em algumas áreas da China, os restantes 2% referem-se à produção do chá oolong, originário igualmente da planta *Camellia sinensis* sofrendo fermentação parcial, sendo consumido habitualmente na Tailândia (Yuan *et al.*, 2011).

Sob ponto de vista biológico, a planta *Camellia sinensis*, origem do chá verde, contém uma mistura de compostos cujos princípios ativos se encontram resumidos no quadro-8.

Compostos ativos do Chá verde	Percentagem
Polifenóis	30 %
Vários Flavonóides	Não contabilizados
Metilxantinas	2 – 4 %

Quadro-8– Compostos ativos do chá verde

Fonte – Adaptado de Cunha *et al.* (2006)

A considerável quantidade de polifenóis, como as catequinas, epicatequinas, galocatequinas e epigalocatequinas galato, são responsáveis pelas suas propriedades biológicas, antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas (Manfredini *et al.*, 2004; Schmitz *et al.*, 2005). Como consequência destas inúmeras ações, o chá verde mostra uma enorme aplicabilidade clínica, principalmente na prevenção de determinados tipos de cancro, sendo uma das plantas mais amplamente estudadas nos dias que correm (Magnoni, 2012). A título de curiosidade, e no sentido de mostrar a diferença bioquímica dos chás verde e preto, exemplifica-se o seguinte: um copo de chá verde, obtido a partir de 2.5 g de folhas de chá seco em 250 mL de água quente, contém 30-40% de catequinas e 3-6 % de cafeína; um copo de chá preto, preparado da mesma forma que o anterior, contém apenas 3 -10% de catequinas e 2-6% de cafeína (Yuan *et al.*, 2011).

O chá verde é indicado para situações de astenia física e psíquica, diarreias, arteriosclerose, hiperlipemias, atua como coadjuvante de regimes de emagrecimento e como diurético ligeiro. No entanto, uma vez que a cafeína está presente na planta e é responsável pela ação estimulante sobre o sistema nervoso central, o consumo abusivo

do chá verde apresenta contra indicações relevantes, tais como, ansiedade, taquicardia, nervosismo, insónia, gastrites e úlceras (Cunha *et al.*, 2006).

a) Chá verde na prevenção do cancro

Chen *et al.* (2011) efetuam uma revisão da literatura no que se refere aos efeitos preventivos dos polifenóis naturais e sintéticos do chá verde, mais especificamente do epigallocatequina-3-galato (EGCG), nas células cancerígenas humanas. Os autores referem que apesar do chá ser amplamente consumido desde à séculos, o estudo dos seus benefícios para a saúde pública é recente. Os autores referem que os polifenóis, presentes no chá verde, bem como o EGCG, podem inibir a proliferação celular e induzir a morte celular de uma variedade de células cancerígenas. Os polifenóis são compostos bioativos com forte atividade anticancerígena, interferindo com a iniciação, desenvolvimento e progressão da patologia em causa através de processos de regulação da proliferação, diferenciação, angiogénese e apoptose das células cancerígenas.

Yang *et al.* (2011) apresentam um estudo que parte do pressuposto de que o composto ativo mais abundante do chá verde, o epigallocatequina-3-galato (EGCG), apresenta atividades anticancerígenas. Os polifenóis do chá verde ligam-se a uma vasta gama de moléculas influenciando a proliferação, angiogénese, metástase e morte celular. No entanto, os autores referem que o EGCG é relativamente instável em condições fisiológicas, portanto recomendam a continuidade da síntese de análogos dos polifenóis, no sentido de melhorar a estabilidade do respectivo composto. De acordo com Jian *et al.* e Sonoda *et al.* (*cit. in* Yang *et al.* 2011) o consumo de chá verde encontra-se associado a uma diminuição do risco de desenvolvimento de cancro, embora os autores afirmem a existência de outros estudos, sobretudo em humanos, que revelam dados inconsistentes. Em conclusão, o chá verde, como agente quimio preventivo, apresenta grandes possibilidades nas suas formas naturais e sintéticas devendo, por isso, continuar a ser amplamente estudado.

No estudo de Yuan *et al.*, (2011), os autores consideram pertinente que a comunidade científica realize trabalhos criteriosos no sentido de avaliar os potenciais benefícios do chá e as suas atividades anticancerígenas, tendo em conta o seu amplo consumo em todo o mundo. Referem que estudos laboratoriais em animais têm vindo a demonstrar, de uma forma bastante consistente, as atividades anti cancerígenas dos polifenóis presentes no chá verde. Estudos epidemiológicos (Lee *et al.* e Severson *et al cit. in* Yuan *et al.*, 2011) sugerem a mesma atividade, do chá verde, nos humanos, embora com resultados mais instáveis. O trabalho apresentado pelos autores passou por uma recolha de informação científica de forma a fornecer uma visão geral dos estudos epidemiológicos mais pertinentes sobre a relação entre o consumo de chá verde e o risco de desenvolvimento de cancros, em diferentes órgãos do corpo. Concluíram, com o seu trabalho, que os referidos estudos epidemiológicos revelam, de facto, mais inconsistências, em contraste com os sólidos resultados obtidos em ensaios laboratoriais com animais. Esta instabilidade nos resultados dos estudos epidemiológicos, estará, segundo os autores, relacionada com os níveis relativamente baixos de polifenóis utilizados no chá consumido em algumas populações, em comparação com as elevadas doses utilizadas em modelos animais. Desta forma, na visão dos autores, a relação entre o consumo de chá verde e os seus benefícios na redução do risco de cancro não pode ser consistentemente sustentada, mas também não pode ser refutada.

Num estudo mais recente Thakur *et al.* (2012) apresentam uma breve descrição acerca dos compostos bioativos polifenóis, presentes no chá verde, a respectiva discussão de resultados *in vitro*, os quais avaliam os mecanismos anticancerígenos destes compostos, e por fim, uma análise aos reais efeitos preventivos e terapêuticos dos polifenóis no desenvolvimento do cancro. Estudos epidemiológicos iniciais (Clement e Siddiqui *et al. cit. in* Thakur *et al.*, 2012) sugerem uma redução do risco de alguns tipos de cancro, em regiões do mundo nas quais o chá verde é consumido regularmente. No entanto, os autores também referem que uma recente revisão (Boehm *et al. cit. in* Thakur *et al.*, 2012) analisou 51 estudos de intervenção com 1,6 milhões de participantes, nos quais foi avaliada a associação do consumo de chá verde, e o risco de incidência de cancro, bem como a taxa de mortalidade. Os autores salientam a existência de evidências em que o chá verde pode reduzir a incidência do cancro do fígado e próstata, no entanto as

conclusões relativamente a cancros do esófago, estômago, cólon e pâncreas são inconclusivas e até contraditórias. Uma compreensão mais ampla dos mecanismos de ação dos polifenóis do chá verde, sobre as células cancerígenas, permitirá uma melhor eficácia dos mesmos na prevenção do cancro e uma eficácia acrescida das terapias convencionais, por definição de dosagem e período de tempo de utilização. Para além disso, é necessário o desenvolvimento de novos derivados de polifenóis do chá com uma melhor bio disponibilidade e eficácia.

Durante a pesquisa bibliográfica, foram encontrados vários artigos com referência a ensaios clínicos em humanos, em que foram avaliados consumos de chá verde nos participantes. Na impossibilidade de apresentar todos os artigos encontrados, optou-se por seleccionar, aqueles em que os autores mediram e avaliaram o consumo de chá verde (ou dos seus princípios ativos, sobretudo os polifenóis) durante longos períodos de tempo, e com um número de participantes acima de 100, para que os resultados obtidos pudessem reflectir evidências conclusivas.

Nos quadros seguintes, encontram-se resumidos os estudos seleccionados, organizados por tipo de cancro.

-Cancro da próstata

Relativamente a este tipo de cancro, foram seleccionados três estudos: dois estudos de coorte e um estudo de caso-controlo.

O quadro que se segue (quadro – 9) resume os três estudos:

Referência bibliográfica	Kurahashi <i>et al.</i>, 2008	Kikuchi <i>et al.</i>, 2006	Jian <i>et al.</i>, 2004
Tema	Consumo de chá verde e o risco de cancro da próstata em Homens japoneses.	Insuficiente relação entre o consumo de chá verde e o risco de cancro da próstata em Homens japoneses.	Efeito protetor do chá verde no desenvolvimento do cancro da próstata
Tipo de estudo	Estudo de coorte prospectivo.	Estudo de coorte prospectivo	Estudo de caso-controlo
Duração do estudo	1993 – 2004	1994 – 2001	2001–2002
Dimensão da amostra(nºparticipantes)/ Média de idades	De 49 920 participantes: 404 diagnosticados com cancro da próstata. 40-69 anos	Inicialmente 26 481 participantes. Após intervenção, a amostra reduziu-se a 19 561 participantes, os quais foram identificados 101 casos de cancro da próstata. 40-79 anos	Casos = 130 pacientes com história de adenocarcinoma da próstata. 274 controlos pacientes sem qualquer patologia de adenocarcinoma da próstata
Intervenção	Questionário acerca do consumo diário de chá verde	Questionário acerca do consumo diário de chá verde, bem como bebidas alcoólicas, tabaco e outros fatores que condicionam o estilo de vida saudável. Os participantes foram inquiridos acerca da frequência do consumo de chá verde e escalados segundo categorias (nunca ou ocasionalmente).	Questionário estruturado acerca da duração, quantidade e frequência do consumo habitual de chá verde.

<p>Evidências</p>	<p>O Chá verde encontra-se associado a uma diminuição do risco de desenvolvimento do cancro da próstata avançado, no entanto sem associação com o cancro da próstata localizado.</p>	<p>Não se verifica uma associação entre o consumo de chá verde e a diminuição do risco de desenvolvimento do cancro da próstata.</p>	<p>No geral, os resultados obtidos no estudo sugerem que o chá verde apresenta um papel preventivo contra o cancro da próstata.</p>
--------------------------	--	--	---

Quadro-9 – Características dos estudos– Prevenção cancro da próstata

– Cancro colo rectal

Quatro estudos foram incluídos relativamente à prevenção do cancro colo rectal: dois estudos de coorte e dois estudos clínicos randomizados.

O quadro que se segue (quadro– 10) resume os quatro estudos seleccionados.

Referência bibliográfica	Yang <i>et al.</i> , 2007	Shimizu <i>et al.</i> , 2008	Stingl <i>et al.</i> , 2011	Yang <i>et al.</i> , 2011
Tema	Consumo de chá verde e o risco de cancro colo rectal em Mulheres chinesas	Os extractos de chá verde na prevenção de adenomas colorectais crónicos	Minimizar o risco do desenvolvimento de adenomas colorectais crónicos a partir da suplementação diária com o extracto de chá verde (EGCG).	Relação entre o consumo de chá verde e o risco de cancro colo rectal, em Homens chineses.
Tipo de estudo	Estudo de coorte prospectivo	Estudo clínico randomizado	Estudo clínico randomizado	Estudo de coorte
Duração do estudo	4 anos	1 ano	3 anos	2002-2008
Dimensão da amostra (nº participantes)/ Média de idades	Inicialmente participaram 69 710 mulheres chinesas de 40-70 anos, durante 3 anos. Nos 6 anos seguintes, foram identificados 256 casos de cancro colo rectal	Identificados 136 casos (pacientes) 20-80 anos	2534 casos (Pacientes)	Inicialmente 60 567 40–74 anos Após 5 anos, foram identificados 243 caos de cancro colo retal.

Intervenção	Entrevistas presenciais acerca do consumo diário de chá verde antes da pesquisa e três anos após o início da mesma	Após polipectomia endoscópica para retirar os pólipos, os 136 pacientes foram randomizados em dois grupos, mantendo seu estilo de vida em beber chá verde: - 71 pacientes com suplemento de 1,5 g de extractos de chá verde, por dia, durante um ano; - 65 pacientes controle, sem suplementação. Após 1 ano realizou-se nova colonoscopia em 125 pacientes (65 no grupo controle e 60 no grupo de suplementação).	Os pacientes sujeitos a polipectomia foram, mais tarde, distribuídos aleatoriamente. Um grupo recebeu 150 mg de EGCG (extracto de chá verde), duas vezes por dia, e o outro grupo recebeu placebo.	Entrevistas acerca do consumo de chá verde: três vezes por semana e por mais de seis meses consecutivos, e em que idade começou este hábito.
Evidências	O consumo regular do chá verde pode reduzir o risco de desenvolvimento do cancro colo rectal.	Os extractos de chá verde constituem um eficaz complemento para a quimio prevenção de adenomas coloreticais crónicos.	O maior extracto de chá verde (EGCG) pode ser um suplemento alimentar com boas perspectivas na prevenção do cancro do cólon.	O estudo sugere que o consumo regular do chá verde pode reduzir o risco de desenvolvimento do cancro do colo rectal, entre os não fumadores.

Tabela 1

Quadro-10 – Características dos estudos– Prevenção do cancro colo rectal

– Cancro do tracto biliar

Neste tipo de cancro foi incluído um estudo de caso-controlo. O quadro que se segue (quadro – 11) apresenta o estudo seleccionado.

Referência bibliográfica	Zhang <i>et al.</i>, 2006
Tema	Avaliação dos efeitos do consumo de chá sobre o risco de cancro do trato biliar e pedras biliares
Tipo de estudo	Estudo de caso-controlo
Duração do estudo	1997-2001
Dimensão da amostra(nº participantes)/ Média de idades	O estudo incluiu 627 casos incidentes de cancro do trato biliar, 1037 casos de pacientes com pedras biliares sem historial de cancro e 959 casos de controlo (sem historial de cancro) seleccionados aleatoriamente. 35-74 anos
Intervenção	Entrevistas com questionário estruturado de forma a obter, entre outras informações, dados acerca do consumo de chá verde. Os pacientes foram inquiridos acerca da idade da primeira utilização, a duração do consumo (anos), e ingestão mensal (peso de folhas de chá em gramas). Consumidores habituais de chá foram definidos como indivíduos que consumiram pelo menos um copo de chá, por dia, durante mais de seis meses.
Evidências	O presente estudo revelou o efeito protetor do chá verde no desenvolvimento do cancro do tracto biliar e pedras biliares, sobretudo entre as mulheres.

Quadro-11 – Características dos estudos – Prevenção do cancro do tracto biliar

– Cancro da mama

Dois estudos foram incluídos relativamente à prevenção do cancro da mama: um estudo de coorte prospectivo (I e II) e um estudo de caso-controlo.

O quadro que se segue (quadro – 12) resume os quatro estudos seleccionados

Referência bibliográfica	Iwasaki <i>et al.</i> , 2010 ^a	Iwasaki <i>et al.</i> , 2010 ^b
Tema	Consumo de chá verde e o subsequente risco de cancro da mama, em Mulheres japonesas	Relação entre os níveis plasmáticos de polifenóis (extracto de chá verde) e o subsequente risco de cancro da mama, em Mulheres japonesas
Tipo de estudo	Estudo de coorte prospectivo I e II	Estudo de caso-controlo
Duração do estudo	1990/1994-2006 (estudo de coorte I) 1995/1998-2006 (estudo de coorte II)	1990/1995- 2002
Dimensão da amostra(nº participantes)/ Média de idades	Inicialmente 67 422 participantes. Aplicados os fatores de exclusão, obteve-se 54 376 participantes. (40-59 anos, no estudo de coorte I), tendo sido identificados 581 casos de cancro da mama Após 5 anos (estudo de coorte II) restaram 44 812. (40-69 anos, no estudo de coorte II) tendo sido identificados 350 casos de cancro da mama.	Inicialmente 24 226 mulheres participaram (40-69 anos) responderam a inquérito. Durante os 10,6 anos seguintes, foram diagnosticados 144 casos de cancro da mama e dois grupos de controlos foram seleccionados.
Intervenção	Questionário relativo á frequência e quantidade do consumo de chá verde, em 1990 e 1994 (estudo de coorte I) e em 1995 e 1998 (estudo de coorte II).	Questionário inicial e análise sanguínea

<p>Evidências</p>	<p>Este estudo não demonstrou qualquer associação entre o consumo de chá verde e o risco de cancro de mama, em Mulheres japonesas. Adianta, ainda, que o risco de desenvolver cancro da mama não se relaciona com o chá verde, independentemente da quantidade consumida,</p>	<p>O estudo de caso-controlo não encontrou nenhuma associação global entre os polifenóis do chá verde no plasma e o risco de cancro de mama, nas Mulheres japonesas.</p>
--------------------------	---	--

Quadro-12 – Características dos estudos – Prevenção do cancro da mama

Em suma, os estudos apresentados por Kurahashi *et al.* (2008) e Jian *et al.* (2006), respectivamente o primeiro e terceiro do quadro-9, encontraram resultados que comprovam a evidência de que o chá verde apresenta características preventivas neste tipo de cancro. Ao contrário, o estudo apresentado por Kikuchi *et al.* (2006) não mostrou qualquer relação entre o consumo de chá verde (ou chá preto) e a maior ou menor incidência do cancro da próstata entre os Homens japoneses, que consomem mais chá verde do que os Homens em países ocidentais.

Os três estudos expostos desenvolvem-se na Ásia, mais concretamente na China e no Japão, onde é maior o consumo de chá verde (International Tea Committee, 2004).

No cancro colo retal, as evidências do efeito protetor do chá verde são mais consistentes, quando comparadas com o cancro da próstata. Os quatro estudos, apresentados por Yang *et al.* (2007), Yang *et al.* (2011), Stingl *et al.* (2011) e Shimizu *et al.* (2008), mostram resultados que demonstram a evidência de que o chá verde apresenta características preventivas neste tipo de cancro. Os estudos desenvolvidos por Yang *et al.* (2011) e Yang *et al.* (2007) mostram que o consumo regular de chá verde está associado a um reduzido risco do cancro colo retal.

Shimizu *et al.* (2008) mostram que a incidência de adenomas crónicos na colonoscopia final do estudo foi de 31% no grupo controlo e 15% no grupo de suplementação, sendo que os resultados indicam um efeito preventivo do chá verde. Constatou-se, ainda, que o tamanho de adenomas reincidentes também foi menor no grupo de suplementação do que no grupo de controlo.

À imagem do estudo anterior, o estudo de Stingl *et al.* (2011) também analisou a hipótese de minimizar o risco do desenvolvimento de adenomas colorectais crónicos a partir da suplementação diária com o extracto de chá verde (EGCG). As evidências são claras para os autores, e os mesmos acreditam que o maior extracto de chá verde (EGCG) pode ser um suplemento alimentar com boas perspectivas na prevenção do cancro do cólon. Os três estudos desenvolveram-se na China, no Japão e na Alemanha.

Em relação ao cancro do tracto biliar, o estudo desenvolvido por Zhang *et al.* (2006) encontrou resultados que demonstram a evidência de que o chá verde apresenta características preventivas neste tipo de cancro.

No cancro da mama as evidências do efeito protetor do chá verde são completamente inconsistentes. Em dois estudos, apresentados por Iwasaki *et al.* (2010a) e Iwasaki *et al.* (2010b), não mostram qualquer relação entre o consumo de chá verde e o risco de desenvolvimento de cancro da mama.

Os dois estudos desenvolveram-se mais uma vez na Ásia, mais concretamente no Japão.

Globalmente, constata-se que os resultados obtidos com a presente estudo confirmam, no geral, as evidências apontadas na contextualização teórica, relativamente ao potencial papel preventivo do chá verde na patologia cancerígena.

III – Conclusões

Ficou claro ao longo deste trabalho que a Fitoterapia, tem vindo a despertar o interesse da comunidade geral e científica, neste último século. Como resultado deste despertar da comunidade, organismos nacionais e internacionais, nomeadamente a OMS, a *Comission E* e a ESCOP, foram fundados com o intuito de definir critérios comuns respeitantes à qualidade, eficácia e segurança das plantas medicinais, bem como sistemas legislativos que regulem a utilização e comercialização dos produtos à base de plantas medicinais. Constitui, ainda, responsabilidade destes organismos a definição de critérios para a seleção e registo oficial das plantas medicinais, elaborando a respectiva lista de plantas seguras, eficazes, cientificamente reconhecidas e aprovadas, para fins terapêuticos.

O cancro prevalece uma doença devastadora sendo, atualmente, um problema de saúde pública a nível mundial. Como forma de atenuar os efeitos devastadores do cancro, nos últimos anos, os produtos naturais das mais variadas têm desempenhado um papel relevante na prevenção e tratamento de diversos tipos de cancro. Uma revisão de literatura acerca das plantas medicinais com maior impacto na prevenção do cancro, conduziu à selecção de cinco plantas: ginkgo biloba, ginseng, gengibre, alho e chá verde. Conclui-se, a partir das evidências recolhidas nos vários estudos seleccionados, que os extratos das cinco plantas apresentam, na sua generalidade, grande fiabilidade na prevenção e tratamento complementar do cancro.

Das cinco plantas mencionadas, o chá verde foi a planta onde se encontraram mais trabalhos de investigação publicados. Os trabalhos analisados corroboram a associação favorável entre o consumo de chá verde e a prevenção de determinados tipos de cancro (próstata, colo retal e tracto biliar), embora não tenha sido reconhecida para o caso do cancro da mama. No entanto, os estudos descritos referem que uma compreensão mais ampla dos mecanismos de ação dos extractos (polifenóis) do chá verde sobre as células cancerígenas, permitirá uma melhor eficácia dos mesmos na prevenção do cancro e uma

eficácia acrescida das terapias convencionais, por definição de dosagem e período de tempo de utilização. Para além disso, é necessário o desenvolvimento de novos derivados de polifenóis do chá com uma melhor biodisponibilidade e eficácia.

Resumindo, tendo em conta o crescente interesse e utilização da fitoterapia como terapêutica, é extremamente pertinente que mais estudos científicos, observacionais ou epidemiológicos, possam surgir num futuro próximo. A possível influencia destes produtos na prevenção de doenças crónicas e diminuição da taxa de mortalidade e morbilidade, como é o caso do cancro, merecem uma aposta de toda a comunidade científica e de respectivos apoios financeiros para investigações futuras.

IV- Bibliografia

Al-Achi, A. (2008). *An introduction to botanical medicines*. Londres, Praeger.

Antony, M. e Singh, S. (2011). Molecular mechanisms and targets of cancer chemoprevention by garlic-derived bioactive compound diallyl trisulfide. *Indian Journal of Experimental Biology*, 49(11), pp. 805-816.

Ameh, S. et al. (2010). Current Phytotherapy – A perspective on the science and regulation of herbal medicine. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2), pp. 72-81.

American Cancer Society (2010). [Em linha]. Disponível em <<http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2010/index>>. [Consultado em 03/04/2013].

Barnes, P. et al. (2008). Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *National Health Statistics Reports*, 12, pp. 1-24.

Barrett, M. (2004). *The handbook of clinically tested herbal remedies*. Nova York, The Haworth Herbal Press.

Calixto, J. (2000). Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33, pp. 179-189.

Cañigueral S. (2002). La Fitoterapia: una terapéutica para el tercer milenio? *Revista de Fitoterapia.*, 2(2), pp. 101-21.

Capasso, F. et al. (2003). *Phytotherapy – A quick reference to herbal medicine*. Berlim, Springer.

Carvalho, A. et al. (2007). Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. *T&C Amazônia*, 11, pp. 26-30.

Carvalho, J. (2012). *Formulário Médico-Farmacêutico de Fitoterapia*. São Paulo, Pharmabooks, (3ª edição).

Cass, H. e English, J. (2002). *Basic health publications user's guide to ginkgo biloba*. North Bergen, Jack Challem Series Editor.

Costa, M. et al. (2012). Suplementos alimentares à base de plantas chinesas no mercado português. *Revista de Fitoterapia*, 12(1), pp. 27-35.

Chen, D. et al. (2011). EGCG, green tea polyphenols and their synthetic analogs and prodrugs for human cancer prevention and treatment. *Advances in Clinical Chemistry*, 53, pp. 155-177.

Cravo, A. (2003). *Frutos e ervas que curam*. Curitiba, Hemus.

Cunha, A. et al. (2006). *Plantas e produtos vegetais em Fitoterapia*. Lisboa, Edição Fundação Calouste Gulbenkian.

Davis, T. (1997). *Miracle medicines of the rainforest*, Vermont, Healing Arts Press.

Decreto-Lei n.º 71/2013 de 2 de Setembro. *Diário da República n.º 168 - 1.ª série*. Ministério da Saúde. Lisboa.

Diretiva 2001/82/CE de 6 de Novembro. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*.

Diretiva 2001/83/CE de 6 de Novembro. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*.

Diretiva 2004/24/CE de 31 de Março. *Jornal Oficial da União Europeia*, I. 136.

Diretiva 2004/28/CE de 31 de Março. *Jornal Oficial da União Europeia*, I. 136.

Elkady, A. et al. (2012). Differential control of growth, apoptotic activity, and gene expression in human breast cancer cells by extract derived from medicinal herbs zingiber officinale. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012(2012), pp. 1-14.

Escola de Medicinas Alternativas e Complementares do Porto. [Em linha]. Disponível em <<http://www.emac-edu.com/>>. [Consultado em 01/11/2012].

European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <www.ema.europa.eu/>. [Consultado em 10/02/2013].

Forlenza, O. (2003). Ginkgo biloba e memória: mito ou realidade? *Revista de Psiquiatria Clínica*, 30(5). pp. 1-4.

Galapai, G. (2008). European legislation on herbal medicines: a look into the future. *Drug Safety*, 31(5), pp. 428-431.

Galvão, C. et al. (2004). Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, 12(3), pp. 549-556.

INFARMED (2008). Infarmed 15 anos: olhar o passado, projetar o futuro. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/INSTITUCIONAIS/15_ANOS/pdf_FINAL_infarmed.pdf>. [Consultado em 20/11/2012].

International Medical Statistic (2008). [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS10_Full.pdf>. [Consultado em 03/02/2013].

Iwasaki, M. et al. (2010a). Green tea drinking and subsequent risk of breast cancer in a population to based cohort of Japanese women. *Breast Cancer Research and Treatment*, 12(5), pp. 1-10.

Iwasaki, M. et al. (2010b). Plasma tea polyphenol levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 124(3), pp. 827-834.

Jemal, J. et al. (2010). Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(8), pp. 1893-1907.

Kikushi, N. et al. (2006). No association between green tea and prostate cancer risk in Japanese men: the Ohsaki cohort study. *British Journal of Cancer*, 95(3), pp. 371-373.

Kitagishi, Y. et al. (2012). Protection against cancer with medicinal herbs via activation of tumor suppressor. *Journal of Oncology*, 2012, pp. 1-7.

Ko, A. et al. (2008). *Everyone's guide to cancer therapy*. Toronto, Somerville House Books Limited.

Kurahashi, N. et al. (2008). Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *American Journal of Epidemiology*, 167(1), pp. 71-77.

Mesallamy, H. et al. (2011). The chemopreventive effect of ginkgo biloba and silybum marianum extracts on hepatocarcinogenesis in rats. *Cancer Cell International*, 11, pp. 1-12.

Li, B. et al. (2010). Antioxidants potentiate american ginseng induced killing of colorectal cancer cells. *Cancer Letters*, 289(1), pp. 62-70.

Ling, H. et al. (2010). 6-Shogaol, an active constituent of ginger, inhibits breast cancer cell invasion by reducing matrix metalloproteinase-9 expression via blockade of nuclear factor- κ B activation. *British Journal of Pharmacology*, 161(8), pp. 1763-1777.

Luo, X. et al. (2008). Characterization of gene expression regulated by American ginseng and ginsenoside Rg3 in human colorectal cancer cells. *International Journal of Oncology*, 32(5), pp. 975-983.

Magnoni, D. (2012). *Os segredos do Doutor gourmet*. São Paulo, Matrix Editora.

Manfredini, V. et al. (2004). Chá verde: benefícios para a saúde humana. *Infarma*, 16(9/10), pp. 68-70.

Milner, J. (2001). A historical perspective on garlic and cancer. *American Society for Nutritional Sciences*, 131(3), pp. 1027-1030.

National Center for Complementary and Alternative Medicine [Em linha]. Disponível em < nccam.nih.gov>. [Consultado em 10/02/2013].

Neto, P. e Caetano, L. (2005). *Plantas medicinais: do popular ao científico*. Brasil, Edufal.

Nobili, S. et al. (2009). Natural compounds for cancer treatment and prevention, *Pharmacological Research*, 59(6), pp. 365-378.

Organização Mundial de Saúde (1999). WHO Monographs on selected medicinal plants – volume 1. [Em linha]. Disponível em <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/>>. [Consultado em 20/02/2013].

Organização Mundial de Saúde (2002). WHO Traditional Medicine Strategy 2002 – 2005. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/index.html>>. [Consultado em 9/01/2013].

Organização Mundial de Saúde (2003). [Em linha]. Tradicional Medicine. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>>. [Consultado em 05/01/2013].

Organização Mundial de Saúde (2004). WHO Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. [Em linha]. Disponível em

<http://libdoc.who.int/publications/2004/9241592214_eng.pdf>. [Consultado em 12/12/2012].

Organização Mundial de Saúde (2005). National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines – Report of a WHO Global Survey. [Em linha]. Disponível em <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js7916e/>>. [Consultado em 10/12/2012].

Organização Mundial de Saúde (2006). Guidelines on minimum requirements for the registration of herbal medicinal products in the Eastern Mediterranean Region. [Em linha]. Disponível em <<http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa545.pdf>>. [Consultado em 10/01/2013].

Pan, L. et al. (2010). The continuing search for antitumor agents from higher plants, *Phytochemistry Letter*, 3(1), pp. 1-8.

Pories, S. et al. (2009). *Cancer*. Califórnia, Greenwood.

Rates, S. (2001). Promoção do uso racional de fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 11(2), pp. 57-69.

Salvi, R. e Heuser, E. (2008). *Interações medicamentos X fitoterápicos*. Porto Alegre, Edipucrs.

Sang, S. et al. (2009). Increased growth inhibitory effects on human cancer cells and anti-inflammatory potency of shogaols from *zingiber officinale* relative to gingerols. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(22), pp. 645-650.

Schmitz, W. et al. (2005). O chá verde e as suas ações como quimioprotetor. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 26(2), pp. 119-129.

Schulz, V. et al. (2002). *Fitoterapia Racional – Um guia da fitoterapia para as ciências da saúde*. Brasil, Editora Manole Ltda.

Shimizu, M. et al. (2008). Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal adenomas: a pilot study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 17(11), pp. 3020- 3025.

Simões, S e Shenkel, E. (2002). A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 12(1), pp. 1-6.

Steinhoff, B. (1999). The contribution of the European scientific Cooperative on phytotherapy and World Health Organization monographs. *Drug Information Journal*, 33, pp. 17-22.

Stingl, J. et al. (2011). Protocol for minimizing the Risk of Metachronous Adenomas of the Colorectum with Green Tea Extract (MIRACLE): a randomised controlled trial of green tea extract versus placebo for primary prevention of metachronous colon adenomas in the elderly population. *BioMed Central*, 11(360), pp. 1-9.

Thakur, V. et al. (2012). The chemopreventive and chemotherapeutic potentials of tea polyphenols. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(1), pp. 191-199.

Tascilar, M. et al. (2006). Complementary and alternative medicine during cancer treatment beyond innocence. *The Oncologist*, 11, pp. 732-741.

Valverde, J. (1999). *The problem of herbal medicines legal status – Pharmaceuticals policy and law*. Amsterdam, IOS Press.

Wang, C. e Yuan, C. (2008). Potencial role of ginseng in the treatment of colorectal cancer. *American Journal Chinese Medicine*, 36(6), pp. 1019-1028.

Wang, C. et al. (2012). Molecular mechanisms of garlic-derived allyl sulfides in the inhibition of skin cancer progression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1271(1), pp. 44-52.

Watson, R. e Preedy, V. (2008). *Botanical medicine in clinical practice*. London, CAB International.

Weiss, R. e Fintelmann, V. (2000). *Herbal Medicine – second edition*. Nova York, Thieme.

World Cancer Research (2008). [Em linha]. Disponível em. <<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/the-global-picture/cancer-overall-world>>. [Consultado em 04/03/2013].

Yang, G. et al. (2007). Prospective cohort study of green tea consumption and colorectal cancer risk in women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16(6), pp. 1219 – 1223.

Yang, G. et al. (2011). Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's health study. *Carcinogenesis*, 0(0), pp. 1 – 5.

Yang, H. et al. (2011). Green tea polyphenols as proteasome inhibitors: implication in chemoprevention. *Current Cancer Drug Targets*, 11(3), pp. 296 – 306.

Yuan, J. et al. (2011). Tea and cancer prevention: epidemiological studies. *Pharmacological Research*, 64(2), pp. 123-135.

Zaid, H. et al. (2012). Greco-Arab and Islamic Herbal-Derived Anticancer Modalities: From Tradition to Molecular Mechanisms, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, pp. 1-13.

Zhang, X. et al. (2006). Tea drinking and risk of biliary tract cancers and biliary stones: a population-based case-control study in Shanghai. *International Journal of Cancer*, 118(12), pp. 3089-3094.

Zhang, Y. et al. (2008). Ginkgo biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *Journal of Surgical Research*, 148(1), pp. 17-23.

Zhu, Z. et al. (2013). Metabolites of ginger component [6]-shogaol remain bioactive in cancer cells and have low toxicity in normal cells: chemical synthesis and biological evaluation. *PLOS ONE*, 8(1), pp. 1-13.