

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA E ANTITUMORAL IN VITRO E IN VIVO DE EXTRATOS DA *Urtica dioica* L.: UMA REVISÃO

Yoná Christina de Andrade Lopes¹, Francisca Jennifer Carvalho de Sousa²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2687-2692>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 27 de Setembro de 2024.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A *Urtica dioica* é uma planta perene comestível muito utilizada desde a antiguidade na medicina tradicional para o tratamento de diversas doenças, tais como diabetes, reumatismo, coadjuvante no tratamento de hiperplasia prostática, na prevenção de doenças do sistema cardiovascular, como antimicrobiano, dentre outros. **Objetivo:** realizar uma revisão com as informações disponíveis na literatura científica dos extratos obtidos de partes vegetais de *U. dioica* com atividade anticâncer e citotóxica, bem como elucidar a ação antioxidante dos extratos sobre as células tumorais tanto em modelos animais quanto *in vitro*. **Metodologia:** A busca de dados foi realizada por meio das bases de dados *Web of Science*, LILACS e MEDLINE via *PubMed*, para a coleta de estudos publicados anteriormente à agosto de 2024. Para a pesquisa foi utilizado os termos e palavras-chave, como: “Cytotoxicity”, “Cancer”, “Medicinal plants”, “*Urtica dioica*” e “Phytotherapy”, utilizando a estratégia de busca com a combinação de operadores booleanos “AND”. Após a análise dos critérios, foram selecionados 10 artigos para constituir a discussão dos resultados. **Resultados:** As informações disponíveis na literatura científica acerca de compostos bioativos com atividade citotóxica e antitumoral, observando os resultados de tratamentos com extrato de *U. dioica* a nível celular e molecular em várias linhagens de células cancerosas em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*. **Considerações:** Os extratos estudados da *U. dioica* podem agir como anticancerígeno em vários mecanismos através da ação do metabolismo, na inibição do crescimento celular, na indução das expressões de genes pró-apoptóticos, antiapoptóticos e nas proteínas envolvidas na via apoptótica em diferentes linhagens de células cancerosas *in vitro* e de modelos animais de câncer, devido a suas propriedades citotóxicas e antitumoral. No entanto, observou-se a escassez de estudos que tenham foco na atividade antioxidante, desse modo, mais investigações são necessárias para identificar o(s) composto(s) ativo(s) nos extratos da *U. dioica*.

Palavras-chave: Câncer, Citotoxicidade, Fitoterapia, Plantas medicinais, *Urtica dioica*.



EVALUATION OF THE IN VITRO AND IN VIVO CYTOTOXIC AND ANTITUMORAL ACTIVITY OF EXTRACTS FROM *Urtica dioica* L.: A REVIEW

ABSTRACT

Introduction: *Urtica dioica* is a perennial edible plant widely used since ancient times in traditional medicine for the treatment of various diseases, such as diabetes, rheumatism, as an adjuvant in the treatment of prostatic hyperplasia, in the prevention of cardiovascular system diseases, as an antimicrobial, among others. **Objective:** To conduct a review of the available scientific literature on extracts obtained from the plant parts of *U. dioica* with anticancer and cytotoxic activity, as well as to elucidate the antioxidant action of the extracts on tumor cells both in animal models and in vitro. **Methodology:** Data collection was carried out through the *Web of Science*, LILACS, and MEDLINE databases via *PubMed*, to gather studies published before August, 2024. The research used terms and keywords such as “Cytotoxicity”, “Cancer”, “Medicinal plants”, “*Urtica dioica*” and “Phytotherapy” using the search strategy with a combination of Boolean operators “AND.” After analyzing the criteria, 10 articles were selected to constitute the discussion of the results. **Results:** The scientific literature provides information on bioactive compounds with cytotoxic and antitumor activity, observing the results of treatments with *U. dioica* extract at the cellular and molecular level in various cancer cell lines in both in vitro and in vivo experimental models. **Considerations:** The studied extracts of *U. dioica* may act as anticancer agents through various mechanisms, including metabolism, inhibition of cell growth, induction of pro-apoptotic and anti-apoptotic gene expression, and proteins involved in the apoptotic pathway in different cancer cell lines in vitro and animal cancer models, due to their cytotoxic and antitumor properties. However, a scarcity of studies focused on antioxidant activity was noted, highlighting the need for further research to identify the active compound(s) in *U. dioica* extracts.

Keywords: Cancer, Cytotoxicity, Phytotherapy, Medicinal plants, *Urtica dioica*.

Instituição afiliada – Biomédica graduada pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAR)¹,
Graduanda em biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAR)²

Autor correspondente: Yoná Christina de Andrade Lopes yonachristina@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

O estudo químico e farmacológico de plantas medicinais tem apresentado grande avanço científico visando a obtenção de novos compostos com propriedades terapêuticas. Devido à grande utilização de plantas medicinais e medicamentos a base de plantas pela população, o Ministério da Saúde tem criado políticas para o uso de fitoterápicos, tais como: o Programa Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápico e o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Brasil, 2008), além da Comissão Técnica e Multidisciplinar de elaboração e atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais - Renaplam e da Relação Nacional de Fitoterápicos - Renafito - COMAFITO (Brasil, 2010).

A família Urticaceae é encontrada no Brasil, onde é representada por oito gêneros, dentre eles, os principais são o *Urtica* e *Urera*. Esta família de plantas é bem conhecida, havendo vários gêneros com usos tradicionais conhecidos, entre os quais a *Urtica* se destaca, e sua espécie *Urtica dioica* é considerada como tendo propriedades terapêuticas em escala global (Carvalho, 2014). A planta cresce em áreas desertas tropicais e temperadas em todo o mundo e tolera bem todos os ambientes.

O nome *Urtica* vem do verbo latino *urere*, ou seja, 'queimar', atribuído a seus pelos urticantes. A espécie mais comum é a *U. dioica*, e é assim definida porque a planta geralmente contém flores femininas ou masculinas (Ahmed, et al., 2014). A *U. dioica* é uma erva perene bastante alta (1-2 m), geralmente dioica, rizomatosa, mais conhecida por seus caules e folhas densamente cobertos por pelos urticantes, que liberam potenciais toxinas indutoras de dor quando o contato é feito. No entanto, esta planta é mais conhecida por suas propriedades medicinais (Taylor, 2009).

Nesse contexto, pesquisadores têm estudado a *U. dioica* (Kavalali, 2003; Upton, 2013), uma planta perene comestível muito utilizada desde a antiguidade na medicina tradicional para o tratamento de diversas doenças, tais como diabetes, reumatismo, coadjuvante no tratamento de hiperplasia prostática, na prevenção de doenças do sistema cardiovascular, como antimicrobiano, dentre outros. Desse modo, "vários estudos demonstraram recentemente as propriedades citotóxicas e anticancerígenas da *U. dioica*, em particular contra os cânceres de cólon, gástrico, pulmão, próstata e mama" (Esposito, et al., 2019, p. 8). Além disso, estudos recentes focaram em seu efeito sinérgico em linhagens de células



cancerígenas quando combinado com a quimioterapia padrão (Hodroj et al., 2020).

Estudos anteriores mostram que uma dieta saudável, composta por diversos tipos de vegetais, frutas e plantas comestíveis pode ser benéfica na prevenção da progressão do câncer devido ao elevado conteúdo de compostos bioativos com atividade antioxidante, anti-inflamatória e antiproliferativa (Grosso et al., 2013; Potentas; Witkowska; Zujko, 2015).

Mediante o exposto, diferentes classes de compostos orgânicos de importância médica, incluindo fitoesteróis, saponinas, flavonoides, taninos, esteróis, ácidos graxos, carotenoides, clorofilas, proteínas, aminoácidos e vitaminas são produzidos pela urtiga (Asgarpanah; Mohajerani, 2012; Chrubasik et al., 2007; Joshi et al., 2014). Por conseguinte, muitos fitoquímicos têm recebido atenção especial como novos agentes quimiopreventivos promissores (Dhouibi et al., 2020). Alguns deles atuam como agentes antimutagênicos durante a iniciação, prevenindo lesões de DNA induzidas por carcinógenos (por exemplo, inibindo a absorção de mutagênico, bloqueando a bioativação pró-carcinogênica, protegendo as células do estresse oxidativo induzido por mutagênico, etc.), ou promovendo o reparo de danos ao DNA (Kada; Shimoi, 1987).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão com as informações disponíveis na literatura científica dos extratos obtidos de partes vegetais de *U. dioica* com atividade anticâncer e citotóxica, bem como elucidar a ação antioxidante dos extratos sobre as células tumorais tanto em modelos animais quanto *in vitro*.

METODOLOGIA

Este artigo foi desenvolvido através de um estudo de revisão de literatura e possui caráter qualitativo. A busca de dados foi realizada por meio das seguintes bases de dados: *Web of Science*, LILACS (*Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde*) e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) via *PubMed*, para coleta de estudos publicados anteriormente à agosto de 2024. Para a pesquisa foi utilizado os termos e palavras-chave, como: “Cytotoxicity”, “Cancer”, “Medicinal plants”, “*Urtica dioica*” e “Phytotherapy”, utilizando a estratégia de busca com a combinação de operadores booleanos “AND”.

Os critérios de inclusão utilizados foram: (1) artigos disponíveis com textos em sua totalidade; (2) publicações indexadas nos referidos bancos de dados, tais como artigos científicos completos; (3) escritos nos idiomas, português, inglês; (4) estar diretamente

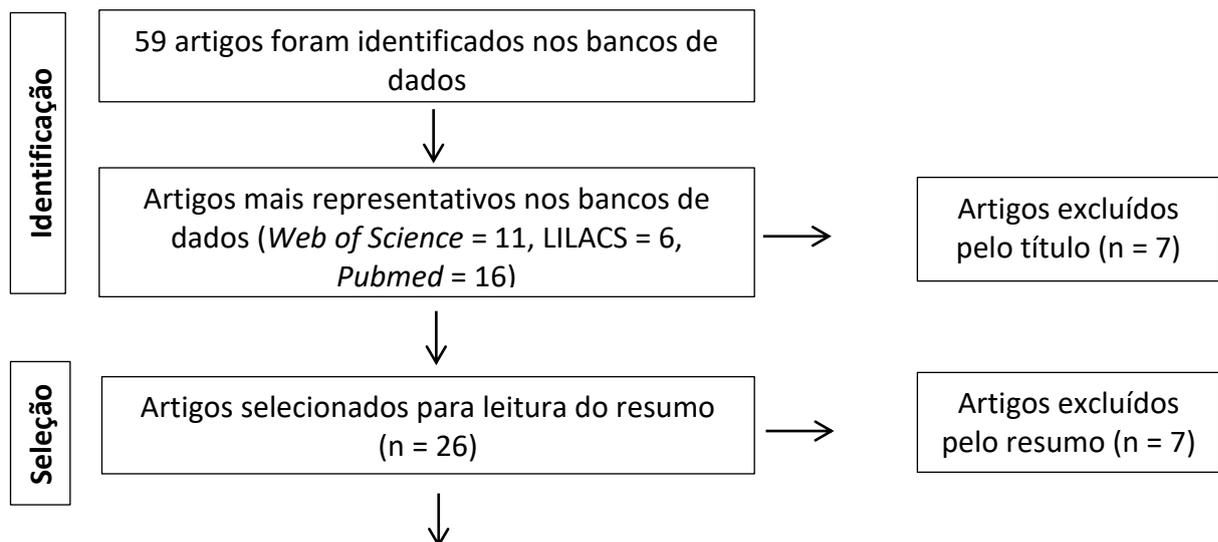
relacionado ao objeto do estudo; (5) data de publicação entre os anos de 2017 a 2023. Os critérios de exclusão foram: (1) publicações repetidas em bases de dados diferentes; (2) artigos incompletos; (3) resumos expandidos; (4) artigos de revisão; (5) dissertações e/ou teses.

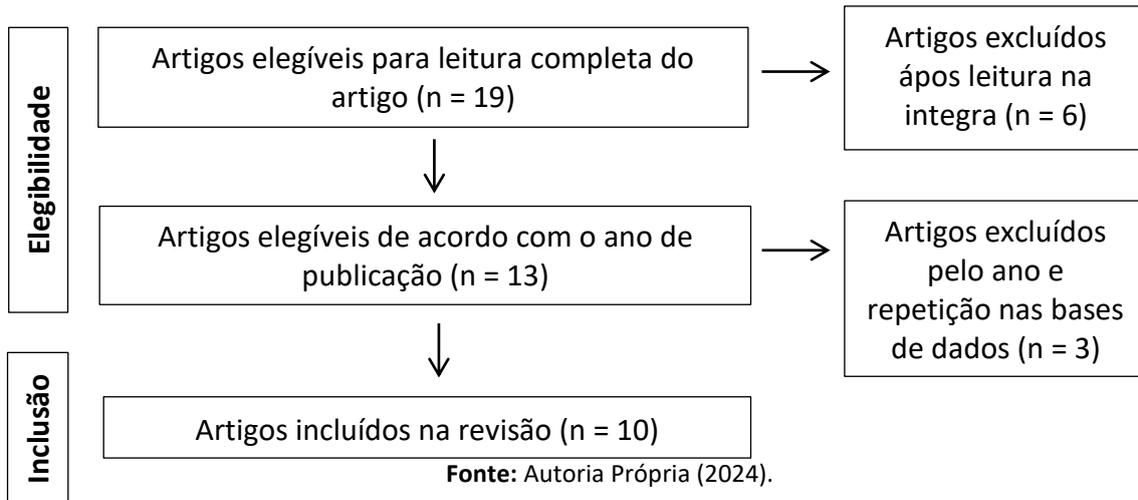
Assim, com a leitura do título e resumo foi possível descartar uma boa parte dos artigos identificados por estes não se encaixarem nos critérios de elegibilidade (Aromataris e Munn, 2020; Donato e Donato, 2019). Portanto, foram localizados 59 artigos e mantiveram-se os 33 estudos mais representativos para posterior análise de todos os critérios de inclusão e exclusão. Essa etapa foi realizada por duas revisoras de forma independente.

Após a identificação dos trabalhos, realizou-se a leitura completa e na íntegra de cada um dos 33 estudos para selecionar os artigos que se adequassem aos critérios, portanto, observando-se que alguns deles, apesar de apresentar aspectos sobre a planta *U. dioica* e suas propriedades, estes não tinham inter-relação com atividade antioxidante e antitumoral. Desse modo, a leitura na íntegra permitiu, no total, a seleção de 10 artigos para constituir a discussão dos resultados. Por fim, foi realizado o agrupamento dos resultados em quadro, a fim de sistematizar os principais resultados do estudo (Figura 1).

Após a leitura do resumo para ter a certeza de que os artigos estavam no escopo do projeto foram extraídos os seguintes dados: partes do vegetal, compostos identificados, modelo experimental, principais resultados e referências.

Figura 1: Fluxograma para identificação, seleção, elegibilidade e análise de inclusão dos estudos na revisão realizada nas bases de dados *Web of Science*, LILACS e MEDLINE via *Pubmed*.





RESULTADOS

A busca sistemática resultou em 33 estudos das bases de dados utilizadas (Google Scholar = 12, Pubmed = 21), apresentada no fluxograma da pesquisa conforme a figura 1. Após a identificação dos trabalhos, realizou-se a leitura completa e na íntegra de cada um dos 33 estudos para selecionar os artigos que se adequassem aos critérios, portanto, observando-se que alguns deles, apesar de apresentar aspectos sobre a planta *U. dioica* e suas propriedades, estes não tinham inter-relação com atividade antioxidante e antitumoral. Cabe ainda destacar outros critérios usados, como: o ano de publicação e a exclusão de artigos repetidos nas bases de dados. Desse modo, a leitura na íntegra permitiu, no total, a seleção de 10 artigos para constituir a discussão dos resultados.

Em vista disso, será discutido sobre a avaliação da atividade citotóxica e antitumoral de extratos da *U. dioica* L. *in vitro* e *in vivo* e a ação antioxidante em células tumorais. Assim, foram agrupados os 10 artigos que estavam de acordo com todos os critérios pré-estabelecidos, a fim de sistematizar as principais informações e resultados (Quadro 1). Desse modo, os artigos incluídos foram agrupados no quadro de acordo com o modelo experimental *in vitro*; modelos *in vitro* e *in vivo* de forma concomitante; modelo *in vivo*.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados.

| Partes do vegetal | Compostos identificados | Modelo experimental | Principais resultados | Referências |
|---------------------------|-------------------------|--|--|-------------------|
| Extrato aquoso das folhas | Não identificados* | <i>In vitro</i> (células de Leucemia Mielóide Aguda) - Citometria de fluxo, coloração dupla Anexina V/PI, PCR. | ↑ efeito antiproliferativo do extrato ↓ proliferação celular dose e | Rizk et al., 2017 |



**AValiação DA ATIVIDADE CITOTÓXICA E ANTITUMORAL IN VITRO E IN VIVO DE
EXTRATOS DA *Urtica dioica* L.: UMA REVISÃO**

Lopes et. al.

| | | | tempo dependente. | |
|--|--|--|---|---------------------------|
| Extrato aquoso das folhas | Polifenóis Terpenos Sesquiterpenos Ácidos Graxos Flavonoides | <i>In vitro</i> (Linhagens de células AML U937 e KG-1, linhagem celular normal de linfócitos B humanos - BLH) - Ensaios de viabilidade dose e tempo dependentes, espectrofotometria usando Varioskan Flash, ELISA, <i>western blot</i> . | ↑ efeito antiproliferativo nas células U937 e KG-1 ↑ dose e tempo-dependente, com meia concentração inibitória máxima. | Hodroj et al., 2020 |
| Extrato aquoso da planta em sua totalidade | Flavonoides Quercetina Oxilipinas Rutina (somente nas flores da UD). | <i>In vitro</i> (linhagens de células NSCLC humanas H460, H1299, A549 e H322) - Espectrometria e ensaio MTT. | ↓ proliferação em células A549, H1299, H460 e H322 ↑ caspase 3 ↑ caspase 8 ↑ cPARP ↑ tBid ↑ GADD153 ↑ parada DR5 G2/M Não apresentou toxicidade substancial em células epiteliais brônquicas normais. | D'abrosca et al., 2019 |
| Extrato aquoso de rizomas e raízes | Aglutinina | <i>In vitro</i> (linhagem celular HL-60 de LMA) - Coloração com iodeto de propídio (PI) e anexina V/PI, <i>western blot</i> e PCR. | ↑ apoptose em células HL-60 através da via intrínseca ↓ proliferação celular e ↑ apoptose na linhagem celular de LMA. | Rashidbaghan et al., 2021 |
| Extrato aquoso de caules e folhas | Não identificados* | <i>In vitro</i> (Linhagem de células promielocíticas humanas (HL-60) - Coloração MTT, nível de óxido nítrico (NO), anexina-V em citometria de fluxo, ciclo celular, medição do potencial de membrana mitocondrial (MMP) e qPCR. | ↑ porcentagem de células apoptóticas ↑ celular na fase G0/G1 ↑ expressão de genes envolvidos na cascata P53-Caspase ↓ expressão gênica de NF-κB, BCL-2. | Temiz et al., 2021 |
| Extrato Metanólico das folhas | Compostos fenólicos, incluindo Rutina e Quercetina. | <i>In vitro</i> (Hepatocarcinoma humano (HepG2), linhagens celulares de câncer de cólon (HCT116) e células de fibroblastos dérmicos humanos (HDF normal) - Ensaio MTT, citometria de fluxo e coloração anexina V/PI e AO/EB, ensaio de PCR em tempo real TaqMan. | ↑ efeitos antiproliferativos em células HepG2 e HTC116 em doses específicas, ↑ taxas na razão BAX/BCL2. O MEUD não teve efeito citotóxico em células HDF normais. | Kardan et al., 2020 |
| Nanopartículas de prata formuladas | Não identificados* | <i>In vitro</i> (Linhagens celulares de câncer de pulmão humano - HLC-1; LC-2/ad; PC-14; linhagem celular normal - | ↓ proliferação celular dose-dependente ↑ apoptose ↑ efeito diretamente nas mitocôndrias das | Zhang, 2022 |



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA E ANTITUMORAL IN VITRO E IN VIVO DE EXTRATOS DA *Urtica dioica* L.: UMA REVISÃO

Lopes et. al.

| | | | | |
|--|--|---|--|------------------------|
| com extrato aquoso das folhas | | HUVEC) - Ensaio MTT, técnicas analíticas, como FT-IR, XRD, FE-SEM e análises TEM. | células cancerígenas. A AgNPs@ <i>Urtica dioica</i> L ↑ atividades antioxidantes em comparação com DPPH. | |
| Extrato aquoso das folhas | Flavonoides | <i>In vitro</i> (Linhagem celular do câncer de mama - MDA-MB-231; MCF-7; MDA-MB-468) - Citometria de fluxo e coloração anexina V, ensaio de citotoxicidade, ensaio de apoptose. <i>In vivo</i> (14 ratas Wistar albinas (180 ± 15 g) com 50-59 dias de idade) - Estudos de volume de tumores, observações histopatológicas e morfológicas, ensaio de apoptose. | <i>In vitro</i> ↑ anexina em células tratadas com UD: MCF-7 (21%), MDA-MB-468 (23%), MDA-MB-231 (22%) ↑ apoptose. <i>In vivo</i> ↑ caspase-3 ↑ apoptose ↑ atividade de p53 em tecidos tumorais das ratas ↓ volume do tumor em 38% ↓ atividade do Ki-67. | Karakol et al., 2022 |
| Extrato aquoso da planta em sua totalidade | Compostos fenólicos e polifenólicos Aglutinina. | <i>In vivo</i> (ratas Wistar fêmeas alimentadas com ração contendo UD) - Método do ácido tiobarbitúrico e exame histopatológico. | ↓ peroxidação lipídica ↑ significativo na atividade da enzima catalase. | Telo et al., 2017 |
| Extrato aquoso das folhas | Genisteína | <i>In vivo</i> (câncer de mama por 4T1 induzido em modelo de aloenxerto de camundongos BALB/c.) - Teste TUNEL, teste Ki-67. | ↑ efeito citotóxico significativo no modelo de camundongo induzido por 4T1 em comparação com o grupo controle ↓ peso da massa tumoral ↑ efeito citotóxico em ↑ dose. | Mohammadi et al., 2017 |

Fonte: Autoria própria (2024).

* Os autores não utilizaram nenhum método para separação de compostos bioativos presentes nos extratos, apenas inferiram que os resultados obtidos foram devidos aos compostos já encontrados e publicados em estudos anteriores sobre a composição fitoquímica da *U. dioica*.

Dessa forma, foi possível revisar as informações disponíveis na literatura científica acerca de compostos bioativos com atividade citotóxica e antitumoral, observando os resultados de tratamentos com extrato de *U. dioica* a nível celular e molecular em várias linhagens de células cancerosas em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*.

Rizk et al. (2017) e Hodroj et al. (2020), avaliaram a capacidade do extrato aquoso de



folhas de *U. dioica* de inibir a proliferação de células de leucemia mieloide aguda *in vitro*. Rizk et al. (2017) realizaram experimento procedendo com a lavagem de folhas de UD e após, colocaram-nas em água fervente por 30 minutos. A proliferação celular foi avaliada usando o reagente WST-1, a análise do ciclo celular foi realizada por coloração com iodeto de propídio e a avaliação do conteúdo de DNA por citometria de fluxo. A apoptose foi investigada por coloração com anexina V/PI seguida por citometria de fluxo. As proteínas envolvidas na apoptose foram quantificadas por *western blot*. Já, no estudo de Hodroj et al. (2020), o chá de urtiga foi preparado a partir de folhas frescas (20 g) que foram lavadas, cortadas em pequenos pedaços e mantidas em água destilada fervente (100 ml) por 30 minutos. As linhagens de células AML utilizadas no estudo foram U937 e KG-1.

Analisando o trabalho de Rizk et al. (2017), observou-se que o extrato de *U. dioica* exerceu efeito antiproliferativo dependendo da dose e do tempo nas células em estágio inicial e aumento do efeito tardio da apoptose. Com relação as proteínas estudadas, o uso do extrato aumentou significativamente a expressão da proteína pró-apoptótica BAX assim como houve a diminuição da expressão da proteína anti-apoptótica BCL-2. Também foi observada a diminuição da expressão da procaspase-3 indicando sua ativação por clivagem, dessa forma, observando-se que o extrato da *U. dioica* promoveu um efeito pró-apoptótico em células de leucemia mieloide aguda usadas no estudo a depender do tempo e da dosagem utilizada. Estes resultados se assemelham ao trabalho de Mohammadi et al. (2016).

Nos experimentos de Hodroj et al. (2020) a atividade citotóxica do chá de *U. dioica* está relacionada com a dose-dependente e tempo, portanto, o aumento de concentração e tempo mostrou inibição celular significativa. O chá também demonstrou um aumento em uma das fases do ciclo celular, a fase pré-G0 indicou aumento da porcentagem do número de células caracterizando-se morte celular. Sobre as proteínas envolvidas em vias moleculares de morte celular, o estudo teve resultados significativos, principalmente na concentração de 2,4% de extrato de UD obtendo nível de expressão de BAX, de 90,9%. Em comparação com células controle, as linhagens que foram expostas ao extrato aquoso sofreram redução na expressão da proteína anti-apoptótica BCL-2 em células U937 após 48 h.

D'abrosca et al. (2019) estudaram a capacidade da *U. dioica* de inibir a proliferação e aumentar a citotoxicidade da cisplatina em carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC), para realização desse experimento folhas de *U. dioica* foram colhidas e imediatamente congeladas em N₂ líquido para evitar reações enzimáticas indesejadas e



armazenadas a -80 °C até o processo de liofilização. Depois de liofilizados, foram pulverizados em nitrogênio líquido e armazenados a -20 °C até a realização do processo de extração. Os autores relataram que os extratos metanólicos da *U. dioica* mostraram uma redução na proliferação de células tumorais NSCLC, os achados do teste mostraram que a UD inibiu a proliferação nas células H460, H1299, A549 e H322. O experimento demonstrou que o extrato metanólico de UD além de não apresentar toxicidade em células epiteliais brônquicas normais e células de fibroblastos pulmonares, também mostrou uma maior sensibilidade a UD nas células A549 e H1299. Após esse achado, o estudo prosseguiu somente com as células que apresentaram mais sensibilidade ao extrato, em seguida, foi testado o uso do extrato de UD junto a cisplatina com o objetivo de observar se o uso das duas substâncias unidas melhoraria os resultados, o co-tratamento teve um efeito positivo significativo e mostrou a sensibilidade das duas linhagens celulares também à cisplatina. Como mecanismo de ação o estudo demonstrou que a UD provocou estresse no retículo endoplasmático ativando GADD153 e DR5 que por sua vez induziram a apoptose, assim, o estudo ligou as vias apoptóticas extrínseca com a intrínseca ao aumento do sinal para apoptose.

Rashidbaghan et al. (2021) examinaram o impacto da aglutinina de *U. dioica* (UDA) na linhagem celular HL-60. A citotoxicidade e os efeitos citostáticos foram avaliados em células HL-60 tratadas com UDA e vincristina (controle positivo). Os efeitos da lectina nas fases do ciclo celular e mecanismo de morte celular foram pesquisados por coloração com iodeto de propídio (PI) e anexina V/PI, respectivamente. O status de ativação da via de apoptose foi determinado por *western blot*. Posteriormente, os níveis de expressão de 84 genes foram examinados pelo kit de matriz de PCR do gene alvo do medicamento para câncer humano. Os autores exploraram várias técnicas durante os experimentos utilizando rizomas e raízes da *U. dioica* em linhagens de leucemia mieloide aguda (LMA). O ensaio clínico mostrou que o aumento da concentração de UDA e o tempo está relacionado com a inibição da proliferação de células HL-60 conduzido pelo ensaio MTS. Com o estudo, observaram a indução de apoptose utilizando diferentes concentrações de UDA por período de tempo de 72h. Investigaram através de comparação com o controle negativo, após a análise os pesquisadores perceberam que o aumento da dose ocasionou também o aumento do número de células com apoptose precoce e apoptose/necrose tardia. Também foram observados os efeitos em quatro fases do ciclo celular, ocorrendo resultado significativo na fase sub G1 com aumento de células indicando estimulação de morte celular através da exposição ao UDA. Além de



mostrarem a ativação da expressão de caspase 3 e 9 e a caspase 8 de forma parcial pela técnica *western blot* sinalizando a apoptose pela via intrínseca. Em estudo anterior Rashidbaghan et al. (2020) constataram que o UDA pode induzir apoptose em células Jurkat (uma linhagem celular de leucemia linfóide aguda).

O tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA), foi estudado também por Temiz et al. (2021), estes exploraram os mecanismos antiproliferativos do extrato de *U. dioica* L. na linhagem celular de leucemia promielocítica humana (HL-60). Neste estudo, primeiramente, as folhas das plantas foram extraídas em água com o método de extração Soxhlet. Células HL-60 foram incubadas com o extrato em diferentes concentrações por 24 horas, e a via de efeito antitumoral ativada foi investigada com os seguintes testes moleculares avançados: coloração MTT, nível de óxido nítrico (NO), anexina-V em citometria de fluxo, ciclo celular, medição do potencial de membrana mitocondrial (MMP) e qPCR para avaliação de genes mediadores de apoptose e autofagia. O estudo foi realizado em diferentes solventes e com diferentes linhagens celulares, observando-se que nas células HL-60 tratadas com extrato de UD apresentaram inibição da proliferação celular. Essa diminuição foi estatisticamente significativa em uma dose de 100 µg/mL após 24 horas com base nos resultados da coloração MTT. Em relação ao ciclo celular, a divisão das células ficou mais lenta e ocorreu parada em 70,2% na fase G0/G1 na dose de 100 µg/mL. O óxido nítrico (NO) aumentou em células tratadas com extrato de *U. dioica* L. que causou uma série de apoptose

Kardan et al. (2020) avaliaram os efeitos das diferentes concentrações de extrato metanólico de *U. dioica* (MEUD) em diferentes linhagens celulares. O método de cromatografia líquida de alta eficiência foi desenvolvido para separar simultaneamente 2 ácidos fenólicos em MEUD. Após 24 e 48h, na célula cultivada com diferentes concentrações de MEUD, a viabilidade das células foi avaliada pelo ensaio MTT, e a apoptose também foi avaliada a nível celular por análise de citometria de fluxo Anexina V/PI e coloração AO/EB. As expressões dos genes BCL-2 e BAX foram avaliadas pelo ensaio de PCR em tempo real (TaqMan). Os resultados demonstraram o efeito citotóxico do MEUD em variadas concentrações (100, 200, 300, 400 e 600µg/ml) utilizando o ensaio de MTT para observação da taxa de proliferação de linhagens de células HepG2, HCT116 e como linhagem celular normal as células HDF. Os efeitos da citotoxicidade significativa do extrato foram observados na concentração de 706 e 756 µg/ml em 24h inibindo o crescimento das células HepG2 e, concentração de 410 e 420 µg/ml em 48h inibiu a proliferação das células HCT116. O extrato



metanólico de *U. dioica* apresentou atividade apoptótica em linhagens de HepG2 e HCT116 após 48h com IC50 400µg/ml do MEUD. Através do PCR os autores avaliaram o aumento da proporcionalidade entre BAX/BCL-2 nas duas linhagens, constatando que o aumento foi significativamente maior em HepG2 que em HCT116. Estes resultados corroboram com os estudos de Ghasemi et al. (2016) que estudaram os efeitos citotóxicos de *U. dioica* radix em células de câncer de cólon humano (HT29) e gástrico (MKN45) mediados por mecanismos oxidativos e apoptóticos.

Zhang (2022), publicou a respeito dos efeitos citotóxicos, antioxidantes e anti-carcinoma pulmonar humano através do uso de nanopartículas de prata sintetizadas em verde do extrato aquoso da folha de *U. dioica* L, por meio de um ensaio clínico. Neste estudo, nanopartículas foram utilizadas para fins citotóxicos pelo método MTT. As propriedades antioxidantes da substância foram determinadas pelo teste de radicais livres (DPPH), bem como a produção de nanopartículas de prata através do extrato aquoso da *U. dioica*, com o objetivo de estudar seus efeitos cancerígenos, a produção das nanopartículas foi baseada nas propriedades químicas de regeneração do sal de prata pelo extrato da planta e neutralização de carga elétrica. O mecanismo estudado se dá pelo ataque das nanopartículas a superfície da membrana, impossibilitando a permeabilidade celular e respiração, além de impedir a replicação de células, dessa forma, causando a sua morte por mecanismo apoptótico. O autor constatou que as nanopartículas metálicas têm efeitos significativos nas células cancerígenas devido aos danos que causam nas mitocôndrias, que é o sistema respiratório da célula. Com os experimentos realizados o autor obteve resultados da citotoxicidade das nanopartículas inter-relacionadas com dose-dependente e tempo, constatando que o aumento da concentração causou danos significativos. No entanto, baixas concentrações de nanopartículas metálicas não mostraram o mesmo efeito. A propriedade anticancerígena das nanopartículas de prata foi estudada anteriormente por Zangeneh et al. (2019) e Ödemiş et al. (2022).

Karakol et al. (2022) investigaram a citotoxicidade dos extratos de UD contra linhagens celulares de câncer de mama. As análises de citometria de fluxo foram usadas para investigar a apoptose *in vitro* de células de câncer de mama usando a marcação de Anexina V e testes *in vivo* também foram realizados. Nas análises experimentais, as células MCF-7, MDA-MB-468 e MDA-MB-231 foram submetidas a variadas concentrações de extrato de UD mostrando citotoxicidade significativa para as três linhagens no período de tempo de 48h. Os ratos



tratados com UD apresentaram aumento significativo da expressão de caspase 3, da proteína p53 e das células TUNEL positivas, além da redução da expressão do Ki-67, em comparação aos ratos do grupo controle que não receberam tratamento. Nos testes *in vivo* foram selecionados dois grupos: o grupo I (ratos não tratados) e o grupo II (ratos tratados com extrato UD). O grupo II teve em média inibição significativa do volume tumoral de 38% após 6 (seis) semanas de tratamento com extrato de *U. dioica*, e os ratos tratados não sofreram nenhuma reação de toxicidade, como: perda de pelo e peso ou anormalidades comportamentais.

Telo, Halifeoglu e Ozercan (2017), abordaram os efeitos da *U. dioica* nas atividades de enzimas antioxidantes em modelo de câncer de glândula mamária em ratos, para a realização dos experimentos os ratos foram divididos em quatro grupos: um grupo não tratado (Grupo 1), um grupo NMU (Grupo 2) que recebeu 50 mg/kg de NMU (N-metil-N-nitrosourea) por injeção intraperitoneal (ip), um grupo NMU (Grupo 3) tratado com UD, um grupo controle (Grupo 4) alimentados com 50g/kg UD. Após 5 meses e meio, os ratos foram decapitados e amostras de tecido mamário e sangue foram obtidos. Através dos experimentos deste trabalho foi observado um aumento significativo nos níveis plasmáticos do marcador de estresse oxidativo (MDA) do grupo 2 em comparação com os grupos 1 e 4, contudo, ao fim dos experimentos, observou-se que embora o grupo 3 tenha apresentado menor número de tumores do que o grupo 2, a diferença não foi estatisticamente significativa. O estudo mostrou também que houve efeito antioxidante significativo no grupo tratado com UD, este também apresentou um aumento significativo na atividade da catalase. Entretanto, apesar dos resultados não indicarem que houve inibição da formação tumoral estatisticamente significativa, mostraram que os elementos presentes na UD podem ter efeitos sobre a peroxidação lipídica e algumas atividades de enzimas antioxidantes, podendo ter papel importante na inibição do crescimento celular por meio da inibição da adenosina desaminase ao retardar a formação de tumor mamário.

Mohammadi *et al.* (2017), abordaram a capacidade do extrato de *U. dioica* de inibir a proliferação, induzir a apoptose e a expressão gênica relacionada a células de câncer de mama *in vitro* e *in vivo*, para o experimento, um modelo de camundongo BALB/c de câncer de mama (4T1) foi usado. Durante o teste e após a remoção da massa tumoral, foram medidos o tamanho e o peso do tumor. Para avaliar a indução de apoptose nas células cancerígenas, foi realizado o ensaio TUNEL (desoxinucleotidil transferase terminal desoxiuridina trifosfato nick-



end labeling). O teste do Ki-67 foi utilizado para avaliar a proliferação tumoral. Para este estudo mostraram que a aplicação do extrato de *U. dioica* em espécimes com câncer de mama induzido por 4T1, diminuiu o tamanho dos tumores se comparados com os do grupo não tratado com o extrato, a possível explicação para esse efeito apontada pelos estudiosos é a atividade antioxidante observada nos flavonoides encontrados na *U. dioica*, podendo possibilitar a ação antitumoral apontada no estudo. O teste TUNEL mostrou que a quantidade de células apoptóticas no tecido tumoral dos grupos tratados aumentou de maneira significativa. Esse efeito, segundo os pesquisadores, pode ter como causa o aumento da genisteína, agindo como antioxidante e elevando a apoptose nos espécimes com câncer de mama. Após a realização de PCR, observaram a expressão de caspase 3 e 9 participantes da via intrínseca da apoptose e a diminuição do gene anti-apoptótico BCL-2, além disso também foi observado que a via mitocondrial da apoptose é a mais relacionada com a morte das células cancerígenas. Esse efeito também foi estudado por Durak et al, (2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise dos estudos, concluiu-se que os extratos estudados da *U. dioica* podem agir como anticancerígeno em vários mecanismos através da ação do metabolismo, na inibição do crescimento celular, na indução das expressões de genes pró-apoptóticos e antiapoptóticos e nas proteínas envolvidas na via apoptótica em diferentes linhagens de células cancerosas *in vitro* e de modelos animais de câncer, devido a suas propriedades citotóxicas e antitumoral. No entanto, observou-se a escassez de estudos que tenham foco na atividade antioxidante, desse modo, mais investigações são necessárias para identificar o(s) composto(s) ativo(s) nos extratos da *U. dioica*.

De acordo com os resultados dos pesquisadores, é provável que o efeito antioxidante dos extratos da *U. dioica* sejam causados por seus compostos fitoquímicos das raízes, caules e folhas, tais como os flavonoides, fenóis, polifenóis, terpenos, sesquiterpenos, ácidos graxos, quercetina, oxilipinas, rutina e genisteína, mostrando sua importância no âmbito farmacológico, como uma opção promissora em terapias adjuvantes de quimioprevenção, por não demonstrar efeitos adversos nas células saudáveis e como um potencial alimento para combater o câncer.

Assim, essa estratégia de uso de plantas medicinais tem o potencial de reduzir



significativamente a toxicidade das terapias atuais contra o câncer, ao mesmo tempo em que melhoram sua eficácia devido à existência de um grande número de compostos eliminadores de radicais livres com ação quimiopreventiva que reduzem o alto nível de estresse oxidativo presente nas células cancerosas. Por conseguinte, faz importante a realização de mais estudos *in vivo*.

REFERÊNCIAS

AHMED, K. K. M.; PARSURAMAN, S. *Urtica dioica* L., (Urticaceae): A Stinging Nettle. **Systematic Reviews in Pharmacy**. v. 5, n. 1, p. 6-8, 2014. Disponível: <https://doi.org/10.5530/srp.2014.1.3>

AROMATARIS, E. M. Z. E.; MUNN, Z. Chapter 1: JBI Systematic Reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Disponível: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-02>

ASGARPANAH, J.; MOHAJERANI, R. Phytochemistry and pharmacologic properties of *Urtica dioica* L. **Academic Journals**, v. 6, n. 46, p. 5714-5719, 2012. Disponível: <https://doi.org/10.5897/JMPR12.540>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Interministerial nº 2.960, de 09 de dezembro de 2008**. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, Seção 1, p.56, 10 dez. 2008. Disponível: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/>.

BRASIL. **Portaria nº 1.102, de 12 de maio de 2010**. Constitui Comissão Técnica e Multidisciplinar de Elaboração e Atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos-COMAFITO. Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil, Brasília, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 mai. 2010. Disponível: <http://www.brasilsus.com.br/>.

CARVALHO, A. R. A. de. ***Urtica* spp.: Bioatividade e Cultivo**. 2014. 127f. Dissertação (Mestre em Biotecnologia Vegetal) - Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade de Coimbra. Departamento de Ciências Da Vida. 2014 Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/28167/1/DM%20Ana%20Rita%20Carvalho.pdf>

CHRUBASIK J. E.; ROUFOGALIS B. D.; WAGNER H.; CHRUBASIK S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *Urticae radix*, **Phytomedicine**, Elsevier, v. 14, n. 7-8, p. 568-579, 2007. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.03.014>

D'ABROSCA, B.; CIARAMELLA, V.; GRAZIANI, V.; PAPACCIO, F.; DELLA CORTE, C. M.; POTENZA, N.; MORGILLO, F. *Urtica dioica* L. inhibits proliferation and enhances cisplatin cytotoxicity in NSCLC cells via Endoplasmic Reticulum-stress mediated apoptosis, **Scientific**



reports, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019. Disponível: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41372-1>
DHOUBI, R.; AFFES, H.; SALEM, M. B.; HAMMAMI, S.; SAHNOUN Z.; ZEGHAL M. K.; KSOUDA K. (2020). Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, Elsevier, v. 150, p. 67-77. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008>

DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227-235, 2019. Disponível: <https://doi.org/10.20344/amp.11923>

DURAK, I.; BIRI, H.; DEVRIM, E.; SÖZEN, S.; AVCI, A. Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer. **Cancer biology & therapy**, v. 3, n. 9, p. 855-857, 2004. Disponível: <https://doi.org/10.4161/cbt.3.9.1038>

ESPOSITO, S.; BIANCO, A.; RUSSO, R.; DI MARO, A.; ISERNIA, C.; PEDONE, P. V. Therapeutic Perspectives of Molecules from *Urtica dioica* Extracts for Cancer Treatment. **Molecules**, v. 24, n. 15, p. 2753, 2019. Disponível: <https://doi.org/10.3390/molecules24152753>

GHASEMI, S., MORADZADEH, M., MOUSAVI, S. H., & SADEGHNIA, H. R. Cytotoxic effects of *Urtica dioica* radix on human colon (HT29) and gastric (MKN45) cancer cells mediated through oxidative and apoptotic mechanisms. **Cellular and molecular biology** (Noisy-le-Grand, France), v. 62, n. 9, p. 90-96, 2016.

GROSSO, G.; BUSCEMI, S.; GALVANO, F.; MISTRETTA, A.; MARVENTANO, S.; LA VELA, V.; DRAGO, F.; GANGI, S.; BASILE, F.; BIONDI, A. Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. **BMC Surgery**, v. 13, n. 2, p. 1-9, 2013. Disponível: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-S2-S14>

HODROJ, M. H.; AL BAST, N. A. H.; TALEB, R. I.; BORJAC, J.; RIZK, S. (2020). Nettle Tea Inhibits Growth of Acute Myeloid Leukemia Cells In Vitro by Promoting Apoptosis. **Nutrientes**, v. 12, n. 9, p. 2629, 2020. Disponível: <https://doi.org/10.3390/nu12092629>

JOSHI, B. C.; MUKHIJA, M.; KALIA, A. N. Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. **International Journal of Green Pharmacy**. n. 8, v. 4, p. 201-209. 2014. Disponível: <https://doi.org/10.22377/ijgp.v8i4.414>

KADA, T.; SHIMOI, K. Desmutagens and bio-antimutagens: their modes of action. **Bio Essays**, v. 7, n. 3, p. 113-115. 1987. Disponível: <https://doi.org/10.1002/bies.950070305>

KARAKOL, P.; SARAYDIN, S. U.; BOZKURT, M.; HEPOKUR, C.; INAN, Z. D. S.; TURAN, M. Anticancer Effects of *Urtica dioica* in Breast Cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 23, n. 2, p. 673-681, 2022. Disponível: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.2.673>

KARDAN, M.; RAFIEI, A.; GOLPOUR, M.; EBRAHIMZADEH, M. A.; AKHAVAN-NIAKI, H.; FATTAHI, S. *Urtica dioica* extract inhibits cell proliferation and induces apoptosis in HepG2 and HTC116 as gastrointestinal cancer cell lines. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**



(Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), v. 20, n. 8, p. 963-96, 2020. Disponível: <https://doi.org/10.2174/1871520620666200311095836>

KAVALALI, G. M. ***Urtica* Therapeutic and Nutritional Aspects of Stinging Nettles**, Taylor & Francis: London, UK, 37, 2003.

MOHAMMADI, A.; MANSOORI, B.; AGHAPOUR, M.; BARADARAN, P. C.; SHAJARI, N.; DAVUDIAN, S.; BARADARAN, B. The herbal medicine *Urtica dioica* inhibits proliferation of colorectal cancer cell line by inducing apoptosis and arrest at the G2/M phase. **Journal of gastrointestinal câncer**, v. 47, n. 2, p. 187-195, 2016. Disponível: <https://doi.org/10.1007/s12029-016-9819-3>

MOHAMMADI, A.; MANSOORI, B.; BARADARAN, P. C.; KHAZE, V.; AGHAPOUR, M.; FARHADI, M.; BARADARAN, B. *Urtica dioica* extract inhibits proliferation and induces apoptosis and related gene expression of breast cancer cells in vitro and in vivo. **Clinical breast cancer**, v. 17, n. 6, p. 463-470, 2017. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.04.008>

ÖMER Ö.; SADIN Ö.; SERPIL G.; MEHMET, S. A. Characterization of silver nanoparticles fabricated by green synthesis using *Urtica dioica* and *Lavandula angustifolia* and investigation of antimicrobial and antioxidant. **Inorganic and Nano-Metal Chemistry**, v. 52, n. 11, 2022. Disponível: <https://doi.org/10.1080/24701556.2022.2068584>

POTENTAS, E.; WITKOWSKA, A. M.; ZUJKO, E. Mediterranean diet for breast cancer prevention and treatment in postmenopausal women. **Menopause Review**, v. 14, n. 4, p. 247-253, 2015 <https://doi.org/10.5114/pm.2015.56381>

RASHIDBAGHAN, A.; MOSTAFAIE, A.; YAZDANI, Y.; MANSOURI, K. The Agglutinin of Common Nettle (*Urtica dioica* L.) Plant Effects on Gene Expression Related to Apoptosis of Human Acute Myeloid Leukemia Cell Line. **Biochemical genetics**, v. 59, n. 4, p. 1049-1064, 2021. Disponível: <https://doi.org/10.1007/s10528-020-10024-9>

RASHIDBAGHAN, A., MOSTAFAIE, A., YAZDANI, Y., MANSOURI, K. *Urtica dioica* agglutinin (a plant lectin) has a caspase-dependent apoptosis induction effect on the acute lymphoblastic leukemia cell line. **Cellular and molecular biology** (Noisy-le-Grand, France), v. 66, n. 6, p. 121-126. 2020. Disponível: <http://dx.doi.org/10.14715/cmb/2020.66.6.22>

RIZK, S.; AL BAST, N.; HODROJ, M. H.; BORJAC, J. Aqueous *Urtica dioica* leaves extract inhibits proliferation of acute myeloid leukemia cells in vitro. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 17, S279-S280, 2017. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.060>

TAYLOR K. Biological Flora of the British Isles: *Urtica dioica* L. British Ecological Society, v. 97, n. 6, p.1436-1458, 2009. Disponível: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2745.2009.01575.x>

TEMİZ, E.; KOYNUCU, İ.; SAADAT, S.; YUKSEKDAG, Ö. Exploring the antiproliferative mechanisms of *Urtica dioica* L. extract in human promyelocytic leukemia cell line. **Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, v. 18, n. 3, p. 468-474. 2021. Disponível: <https://doi.org/10.35440/hutfd.1012538>



TELO, S.; HALIFEOGLU, I.; OZERCAN, I. H. Effects of stinging nettle (*Urtica dioica* L.) on antioxidant enzyme activities in Rat Model of mammary gland cancer. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 16(Suppl), p. 164-170, 2017.

UPTON, R. (2013). Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.): Extraordinary vegetable medicine, **Journal of Herbal Medicine**, Elsevier, v. 3, n. 1, p. 9-38, 2013. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2012.11.001>

ZANGENEH, M. M.; ZANGENEH, A.; PIRABBASI, E.; MORADI, R.; ALMASI, M. *Falcaria vulgaris* leaf aqueous extract mediated synthesis of iron nanoparticles and their therapeutic potentials under in vitro and in vivo condition. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, n. 12, e5246, 2019. Disponível: <https://doi.org/10.1002/aoc.5246>

Zhang, Z. *Urtica dioica* L leaf aqueous extract green-synthesized silver nanoparticles: Characterization and cytotoxicity, antioxidant, and anti-human lung carcinoma effects. **Authorea Preprints**, 2022. Disponível: [10.22541/au.166857486.68294429/v1](https://doi.org/10.22541/au.166857486.68294429/v1)