



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA  
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**



**YONÁ CHRISTINA DE ANDRADE LOPES  
FRANCISCA JENNIFER CARVALHO DE SOUSA**

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

**PARNAÍBA - PI  
2023**

YONÁ CHRISTINA DE ANDRADE LOPES  
FRANCISCA JENNIFER CARVALHO DE SOUSA

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

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr, como requisito para obtenção do título de Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Soares de Oliveira

YONÁ CHRISTINA DE ANDRADE LOPES  
FRANCISCA JENNIFER CARVALHO DE SOUSA

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

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr, como requisito para obtenção do título de Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Soares de Oliveira

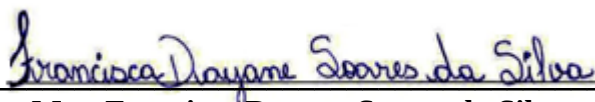
APROVADO EM: 22 / agosto / 2023

**BANCA EXAMINADORA**



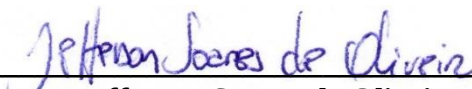
---

**Msc. Ana Clara Silva Sales**  
**Examinador I**



---

**Msc. Francisca Dayane Soares da Silva**  
**Examinador II**



---

**Dr. Jefferson Soares de Oliveira**  
**Orientador**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus por se fazer presente ao meu lado em mais esta conquista me dando forças para chegar até o final.

Aos meus pais, Joana Neuman Marques de Andrade e Arionaldo da Cruz Lopes pelo amor, cuidado, apoio e dedicação durante cada momento de minha vida e formação profissional. A vocês, o meu amor e a minha gratidão.

Aos meus irmãos, Manoel Neto e Murilo Lopes que sempre estiveram torcendo pelo meu sucesso. Meu carinho e amor, pois a presença de vocês em minha vida me fez uma pessoa melhor.

Aos meus avós maternos e paternos por todo amor, apoio incondicional e exemplo de vida, e aos familiares que sempre estiveram me apoiando.

Ao Professor Dr. Jefferson Soares de Oliveira que aceitou o convite para me orientar e que apesar do escasso tempo sempre teve a dedicação e atenção no que se refere à leitura deste trabalho, nos conduzindo no percurso do desenvolvimento deste.

A Universidade Federal do Delta do Parnaíba e a todos os professores do curso pela qualidade do ensino oferecido.

Yoná Christina de Andrade Lopes

Em primeiro lugar a Deus, pela minha vida, e por ter me provido saúde e animo para superar todos os obstáculos e desafios encontrados ao longo do curso, bem como sabedoria e força para continuar perseguindo os meus objetivos.

Aos meus pais, irmãos e família em geral que sempre me incentivaram e apoiaram nos momentos difíceis mesmo com a distância e a minha ausência em momentos importantes, em especial a minha mãe, Vera Lucia de Carvalho pelo seu apoio irrestrito, sendo o alicerce da minha vida, me provendo segurança e me mostrando que todos os meus objetivos eram possíveis, com o meu esforço pessoal e o suporte incondicional dela.

A atleta de voleibol feminino Caroline Gattaz, por mesmo sem conhecê-la pessoalmente serviu de inspiração para minha vida pessoal e carreira, como um exemplo de dedicação, força de vontade e resiliência admiráveis.

E ao professor Jefferson Soares, por ter sido meu orientador e desempenhado tal função com paciência, dedicação e profissionalismo.

Francisca Jennifer Carvalho de Sousa

## Resumo

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. Neste estudo, objetivou-se 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*. Para isso, foram obtidos artigos científicos nas bases de dados *Web of Science*, LILACS, MEDLINE via *PubMed*, utilizando palavras-chave em inglês e a estratégia de busca com a combinação aplicando os operadores booleanos. Desse modo, foram selecionados dez artigos e para a análise dos estudos foram extraídos os dados, como as partes utilizadas do vegetal, os compostos identificados, o modelo experimental e principais resultados envolvendo a espécie. 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*.

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

## Abstract

*Urtica dioica* is an edible perennial 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 diseases of the cardiovascular system, as an antimicrobial, among others. In this study, the objective was to carry out a review of the information available in the scientific literature on extracts obtained from 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*. For this, scientific articles were obtained from the *Web of Science*, LILACS, MEDLINE databases via *PubMed*, using keywords in English and the search strategy with the combination applying Boolean operators. In this way, ten articles were selected and for the analysis of the studies, data were extracted, such as the parts of the plant used, the identified compounds, the experimental model and main results involving the species. It was concluded that the studied extracts from *U. dioica* can act as anticancer in several mechanisms through the action of metabolism, inhibition of cell growth, induction of expressions of pro-apoptotic and anti-apoptotic genes and proteins involved in the apoptotic pathway in different *in vitro* cancer cell lines and animal models of cancer, due to their cytotoxic and antitumor properties. However, there was a scarcity of studies that focus on antioxidant activity, therefore, more investigations are necessary to identify the active compound(s) in *U. dioica* extracts.

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

## Resumen

*Urtica dioica* es una planta perenne comestible muy utilizada desde la antigüedad en la medicina tradicional para el tratamiento de diversas enfermedades, como diabetes, reumatismo, como coadyuvante en el tratamiento de la hiperplasia prostática, en la prevención de enfermedades del sistema cardiovascular, como antimicrobiano, entre otros. En este estudio, el objetivo fue realizar una revisión de la información disponible en la literatura científica sobre extractos obtenidos de partes vegetales de *U. dioica* con actividad anticancerígena y citotóxica, así como dilucidar la acción antioxidante de los extractos sobre las células tumorales tanto en modelos animales como *in vitro*. Para ello se obtuvieron artículos científicos de las bases de datos *Web of Science*, LILACS, MEDLINE vía *PubMed*, utilizando palabras clave en inglés y la estrategia de búsqueda con la combinación aplicando operadores booleanos. De esta manera, se seleccionaron diez artículos y para el análisis de los estudios se extrajeron datos como las partes de la planta utilizadas, los compuestos identificados, el modelo experimental y principales resultados involucrando a la especie. Se concluyó que los extractos estudiados de *U. dioica* pueden actuar como anticancerígenos en varios mecanismos a través de la acción del metabolismo, inhibición del crecimiento celular, inducción de expresiones de genes proapoptóticos y antiapoptóticos y proteínas involucradas en la vía apoptótica en diferentes Líneas celulares cancerosas *in vitro* y modelos animales de cáncer, por sus propiedades citotóxicas y antitumorales. Sin embargo, hubo escasez de estudios que se centren en la actividad antioxidante, por lo que se necesitan más investigaciones para identificar los compuestos activos en los extractos de *U. dioica*.

**Palabras clave:** Cáncer; Citotoxicidad; Fitoterapia; Plantas medicinales; *Urtica dioica*.

## SUMÁRIO

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| <b>1. Introdução.....</b>           | <b>8</b>  |
| <b>2. Metodologia.....</b>          | <b>9</b>  |
| <b>3.Resultado e Discussão.....</b> | <b>10</b> |
| <b>4. Considerações finais.....</b> | <b>16</b> |
| <b>Referências.....</b>             | <b>16</b> |
| <b>Anexo A.....</b>                 | <b>18</b> |

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

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

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA Y ANTITUMORAL *IN VITRO* E *IN VIVO* DE EXTRACTOS DE *Urtica dioica* L.: UNA REVISIÓN**

**Yoná Christina de Andrade Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0908-3055>

Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil

E-mail: [yonachristina@gmail.com](mailto:yonachristina@gmail.com)

**Francisca Jennifer Carvalho de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0499-6752>

Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil

E-mail: [jennifercarvalho2000@gmail.com](mailto:jennifercarvalho2000@gmail.com)

**Jefferson Soares de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-8238>

Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil

E-mail: [jsoliveira@ufpi.edu.br](mailto:jsoliveira@ufpi.edu.br)

## **1. 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 et al., 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 (Joshi et al., 2014; Chrubasik et al., 2007; Asgarpanah & Mohajerani, 2012). 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*.

## 2. Metodologia

Este artigo configura-se como 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 12 de junho de 2023. 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”.

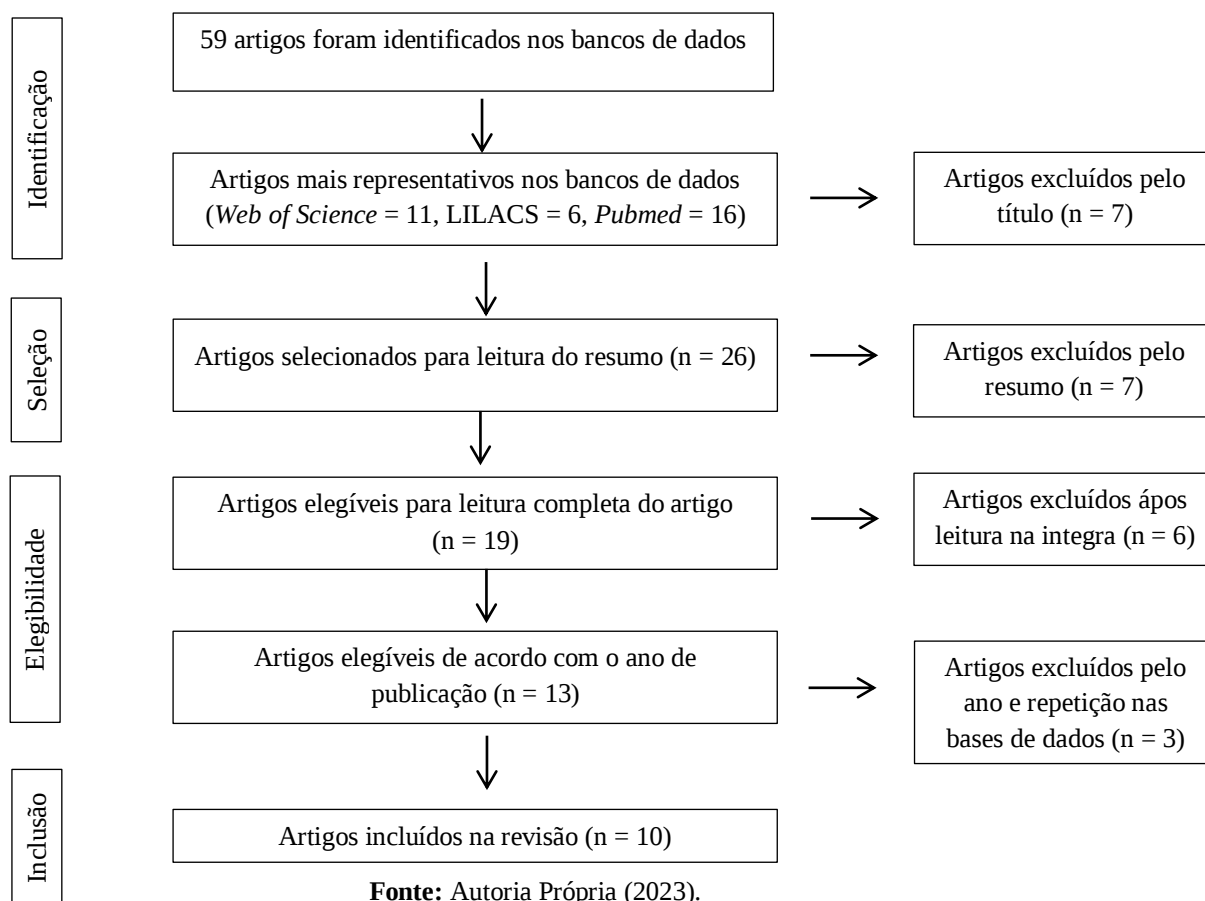
Os critérios de inclusão utilizados foram: (1) artigos disponíveis com textos em sua totalidade; (2) publicações indexadas nos referidos bancos de dados, tais como artigos científicos completos; (3) escritos nos idiomas, português, inglês; (4) estar diretamente relacionado ao objeto do estudo; (5) data 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 & Munn, 2020; Donato & 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*.



### 3. Resultados e Discussão

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*; *in vitro* e *in vivo*; *in vivo*.

**Quadro 1.** Características dos estudos selecionados.

| <b>Partes do vegetal</b>                   | <b>Compostos identificados</b>                                                | <b>Modelo experimental</b>                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Principais resultados</b>                                                                                                                                                                             | <b>Referências</b>        |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 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 tempo dependente.                                                                                                                    | Rizk et al., 2017         |
| Extrato aquoso das folhas                  | Polifenóis<br>Terpenos<br>Sesquiterpenos<br>Ácidos Graxos<br>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<br>Quercetina<br>Oxilipinas<br>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<br>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.<br>O MEUD não teve efeito citotóxico em células HDF normais.                                     | Kardan et al., 2020       |

|                                                                  |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Nanopartículas de prata formuladas com extrato aquoso das folhas | Não identificados*                              | <i>In vitro</i> (Linhagens celulares de câncer de pulmão humano - HLC-1; LC-2/ad; PC-14; linhagem celular normal - HUVEC) - Ensaio MTT, técnicas analíticas, como FT-IR, XRD, FE-SEM e análises TEM.                                                                                                                                                                  | ↓ proliferação celular dose-dependente ↑ apoptose ↑ efeito diretamente nas mitocôndrias das células cancerígenas.<br>A AgNPs@ <i>Urtica dioica</i> L ↑ atividades antioxidantes em comparação com DPPH.                                                              | Zhang, 2022            |
| 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.<br><br><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><br>↑ anexina em células tratadas com UD: MCF-7 (21%), MDA-MB-468 (23%), MDA-MB-231 (22%) ↑ apoptose.<br><br><i>In vivo</i><br>↑ 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 (2023).

\* Os autores não utilizaram nenhum método para separação de compostos biativos 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 N<sub>2</sub> 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 et al. (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).

#### 4. 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. (2014). *Urtica dioica* L., (Urticaceae): A Stinging Nettle. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 5 (1), 6-8. <https://doi.org/10.5530/srp.2014.1.3>
- Aromataris, E. M. Z. E.; Munn, Z. (2020). Chapter 1: JBI Systematic Reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-02>
- Asgarpanah, J.; Mohajerani, R. (2012). Phytochemistry and pharmacologic properties of *Urtica dioica* L. *Academic Journals* 6 (46), 5714-5719. <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 (2008). *Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 dez. 2008. Seção 1, p.56. <http://bvsms.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 (2010). *Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil*, Brasília, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 mai. 2010. <http://www.brasilsus.com.br/>.
- Carvalho, Ana Rita Amaro de. (2014). *Urtica spp.: Bioatividade e Cultivo*. 127f. Dissertação (Mestre em Biotecnologia Vegetal) - Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade de Coimbra. Departamento de Ciências Da Vida. 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. (2007). A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *Urticae radix*, *Phytomedicine*, Elsevier, 14 (7-8), 568-579. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.03.014>
- D'Ambrosia, B.; Ciaramella, V.; Graziani, V.; Papaccio, F.; Della Corte, C. M.; Potenza, N.; Morgillo, F. (2019). *Urtica dioica* L. inhibits proliferation and enhances cisplatin cytotoxicity in NSCLC cells via Endoplasmic Reticulum-stress mediated apoptosis: *Scientific reports*. 9 (1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41372-1>
- Dhouibi, 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, 150, 67-77. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008>
- Donato, H.; Donato, M. (2019). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Médica Portuguesa*, 32 (3), 227-235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>

- Durak, I.; Biri, H.; Devrim, E.; Sözen, S.; Avcı, A. (2004). Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer: *Cancer biology & therapy*. 3 (9), 855-857. <https://doi.org/10.4161/cbt.3.9.1038>
- Esposito, S.; Bianco, A.; Russo, R.; Di Maro, A.; Isernia, C.; Pedone, P. V. (2019). Therapeutic Perspectives of Molecules from *Urtica dioica* Extracts for Cancer Treatment. *Molecules*, 24 (15), 2753. <https://doi.org/10.3390/molecules24152753>
- Ghasemi, S., Moradzadeh, M., Mousavi, S. H., & Sadeghnia, H. R. (2016). 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)*, 62 (9), 90–96.
- Grosso, G.; Buscemi, S.; Galvano, F.; Mistretta, A.; Marventano, S.; La Vela, V.; Drago, F.; Gangi, S.; Basile, F.; Biondi, A. (2013). Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. *BMC Surgery*, 13(2), p. 1-9. <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*, 12 (9), 2629. <https://doi.org/10.3390/nu12092629>
- Joshi, B. C.; Mukhija, M.; Kalia, A. N. (2014). Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *International Journal of Green Pharmacy*. 8 (4), 201-209. <https://doi.org/10.22377/ijgp.v8i4.414>
- Kada, T.; Shimoi, K. (1987). Desmutagens and bio-antimutagens: their modes of action. *Bio Essays*, 7 (3), 113-115. <https://doi.org/10.1002/bies.950070305>
- Karakol, P.; Saraydin, S. U.; Bozkurt, M.; Hepokur, C.; Inan, Z. D. S.; Turan, M. (2022). Anticancer Effects of *Urtica dioica* in Breast Cancer: *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 23 (2), 673-681. [10.31557/APJCP.2022.23.2.673](https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.2.673)
- Kardan, M.; Rafiei, A.; Golpour, M.; Ebrahimzadeh, M. A.; Akhavan-Niaki, H.; Fattahi, S. (2020). *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)*. 20 (8), 963-969. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200311095836>
- Kavalali, G. M. (2003). *Urtica Therapeutic and Nutritional Aspects of Stinging Nettles*, Taylor & Francis: London, UK, 37.
- Mohammadi, A.; Mansoori, B.; Aghapour, M.; Baradaran, P. C.; Shajari, N.; Davudian, S.; Baradaran, B. (2016). 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 cancer*, 47 (2), 187-195. <https://doi.org/10.1007/s12029-016-9819-3>
- Mohammadi, A.; Mansoori, B.; Baradaran, P. C.; Khaze, V.; Aghapour, M.; Farhadi, M.; Baradaran, B. (2017). *Urtica dioica* extract inhibits proliferation and induces apoptosis and related gene expression of breast cancer cells in vitro and in vivo: *Clinical breast cancer*. 17 (6), 463-470. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.04.008>
- Ömer Ödemiş, Sadin Özdemir, Serpil Gonca & Mehmet Salih Ağırtaş (2022) 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*, 52 (11). <https://doi.org/10.1080/24701556.2022.2068584>
- Potentas, E.; Witkowska, A.M.; Zujko, E. (2015). Mediterranean diet for breast cancer prevention and treatment in postmenopausal women. *Menopause Review*, 14 (4), p. 247-253. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.56381>
- Rashidbaghan, A.; Mostafaie, A.; Yazdani, Y.; Mansouri, K. (2021). 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*, 59 (4), 1049-1064. <https://doi.org/10.1007/s10528-020-10024-9>
- Rashidbaghan, A., Mostafaie, A., Yazdani, Y., & Mansouri, K. (2020). *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)*, 66 (6), 121–126. <http://dx.doi.org/10.14715/cmb/2020.66.6.22>
- Rizk, S.; Al Bast, N.; Hodroj, M. H.; Borjac, J. (2017). Aqueous *Urtica dioica* leaves extract inhibits proliferation of acute myeloid leukemia cells in vitro: *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 17, S279-S280. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.060>
- Taylor K. (2009). Biological Flora of the British Isles: *Urtica dioica* L. *British Ecological Society*, 97 (6), 1436-1458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2745.2009.01575.x>
- Temiz, E.; Koynucu, İ.; Saadat, S.; Yuksekdağ, Ö. (2021). Exploring the antiproliferative mechanisms of *Urtica dioica* L. extract in human promyelocytic leukemia cell line: *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 18 (3), 468-474. <https://doi.org/10.35440/hutfd.1012538>
- Telo, S.; Halifeoglu, I.; Ozercan, I. H. (2017). Effects of stinging nettle (*Urtica dioica* L.) on antioxidant enzyme activities in Rat Model of mammary gland cancer: *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 16(Suppl), 164-170.
- Upton, R. (2013). Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.): Extraordinary vegetable medicine, *Journal of Herbal Medicine*, Elsevier, 3 (1), 9-38. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2012.11.001>
- Zangeneh, M. M.; Zangeneh, A.; Pirabbasi, E.; Moradi, R.; Almasi, M. (2019). *Falcaria vulgaris* leaf aqueous extract mediated synthesis of iron nanoparticles and their therapeutic potentials under in vitro and in vivo condition. *Applied Organometallic Chemistry*. 33 (12), e5246. <https://doi.org/10.1002/aoc.5246>
- Zhang, Z. (2022). *Urtica dioica* L leaf aqueous extract green-synthesized silver nanoparticles: Characterization and cytotoxicity, antioxidant, and anti-human lung carcinoma effects. *Authorea*, 10.22541/au.166857486.68294429/v1

## ANEXO A – NORMAS DE SUBMISSÃO

### RESEARCH SOCIETY AND DEVELOPMENT

#### Diretrizes do autor

##### 1) Estrutura do texto:

- Título nesta sequência: inglês, português e espanhol.
- Os autores do artigo (devem ser colocados nesta sequência: nome, ORCID, instituição, e-mail). OBS: O número ORCID é individual de cada autor, sendo necessário para registro no DOI, sendo que em caso de erro não é possível fazer o registro no DOI).
- Resumo e Palavras-chave nesta sequência: português, inglês e espanhol (o resumo deve conter o objetivo do artigo, metodologia, resultados e conclusão do estudo. Deve ter entre 150 e 250 palavras);
- Corpo do texto (deve conter as seções: 1. Introdução, na qual consta contexto, problema estudado e objetivo do artigo; 2. Metodologia utilizada no estudo, bem como autores que fundamentam a metodologia; 3. Resultados (ou alternativamente, 3. Resultados e Discussão, renumerando os demais subitens), 4. Discussão e, 5. Considerações finais ou Conclusão);
- Referências: (Autores, o artigo deve ter no mínimo 20 referências o mais atuais possível. Tanto a citação no texto quanto o item de Referências, utilizar o estilo de formatação da APA - American Psychological Association. As referências devem ser completas e atualizadas. Colocadas em ordem alfabética crescente, pelo sobrenome do primeiro autor da referência, não devem ser numerados, devem ser colocados em tamanho 8 e espaçamento 1,0, separados entre si por um espaço em branco).

##### 2) Esquema:

- Formato Word (.doc);
- Escrito em espaço de 1,5 cm, utilizando fonte Times New Roman 10, em formato A4 e as margens do texto devem ser inferior, superior, direita e esquerda de 1,5 cm;
- Os recuos são feitos na régua do editor de texto (não pela tecla TAB);
- Os artigos científicos devem ter mais de 5 páginas.

##### 3) Figuras:

A utilização de imagens, tabelas e ilustrações deve seguir o bom senso e, preferencialmente, a ética e a axiologia da comunidade científica que discute os temas do manuscrito. Observação: o tamanho máximo do arquivo a ser enviado é de 10 MB (10 mega).

Figuras, tabelas, quadros etc. (devem ter sua chamada no texto antes de serem inseridas. Após sua inserção, a fonte (de onde vem a figura ou tabela...) e um parágrafo de comentário para dizer o que o leitor deve observar é importante neste recurso. As figuras, tabelas e gráficos ... devem ser numerados em ordem crescente, os títulos das tabelas, figuras ou gráficos devem ser colocados na parte superior e as fontes na parte inferior.

##### 4) Autoria:

O arquivo word enviado no momento da submissão NÃO deve conter os nomes dos autores.

Todos os autores precisam ser incluídos apenas no sistema da revista e na versão final do artigo (após análise dos revisores da revista). Os autores devem ser cadastrados apenas nos metadados e na versão final do artigo por ordem de importância e contribuição para a construção do texto. NOTA: Os autores escrevem os nomes dos autores na grafia correta e sem abreviaturas no início e no final do artigo e também no sistema da revista.

O artigo deve ter no máximo 10 autores. Para casos excepcionais, é necessária a consulta prévia à Equipe da Revista.

5) Comitê de Ética e Pesquisa:

Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

6) Vídeos tutoriais:

- Cadastro de novo usuário: <https://youtu.be/udVFytOmZ3M>
- Passo a passo para submissão do artigo no sistema de periódicos: <https://youtu.be/OKGdHs7b2Tc>

7) Exemplo de referências APA:

- Artigo de jornal:

Gohn, MG & Hom, CS (2008). Abordagens teóricas para o estudo dos movimentos sociais na América Latina. *Caderno CRH*, 21 (54), 439-455.

- Livro:

Ganga, GM D.; Soma, TS & Hoh, GD (2012). *Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Engenharia de Produção*. Atlas.

- Página da Internet:

Amoroso, D. (2016). *O que é Web 2.0?* <http://www.tecmundo.com.br/web/183-o-que-e-web-2-0->

8) A revista publica artigos originais e inéditos que não sejam postulados simultaneamente em outras revistas ou corpos editoriais.

9) Dúvidas: Qualquer dúvida envie um e-mail para [rsd.articles@gmail.com](mailto:rsd.articles@gmail.com) ou [dorlivete.rsd@gmail.com](mailto:dorlivete.rsd@gmail.com) ou WhatsApp (11-98679-6000)

### **Aviso de direitos autorais**

Os autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos:

- 1) Os autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação com o trabalho simultaneamente licenciado sob uma Licença Creative Commons Attribution que permite que outros compartilhem o trabalho com reconhecimento da autoria do trabalho e publicação inicial nesta revista.
- 2) Os autores podem entrar em acordos contratuais adicionais separados para a distribuição não exclusiva da versão publicada da revista do trabalho (por exemplo, postá-la em um repositório institucional ou publicá-la em um livro), com reconhecimento de sua inicial publicação nesta revista.
- 3) Autores são autorizados e encorajados a postar seus trabalhos online (por exemplo, em repositórios institucionais ou em seu site) antes e durante o processo de submissão, pois isso pode levar a trocas produtivas, bem como a citações anteriores e maiores de trabalhos publicados.

### **Declaração de privacidade**

Os nomes e endereços informados a esta revista são de seu uso exclusivo e não serão repassados a terceiros.