

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

KARINA VILLELA PITTHAN

**ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ANTITUMORAL DE ÓLEOS ESSENCIAIS
CONTRA LINHAGENS CELULARES DE CÂNCER DE PULMÃO: UMA REVISÃO**

**PONTA GROSSA
2021**

KARINA VILLELA PITTHAN

**ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ANTITUMORAL DE ÓLEOS ESSENCIAIS
CONTRA LINHAGENS CELULARES DE CÂNCER DE PULMÃO: UMA REVISÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, área de concentração em Fisiologia e Fisiopatologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carla Cristine Kanunfre.

PONTA GROSSA

2021

Pitthan, Karina Villela

P688

Atividades antioxidante e antitumoral de óleos essenciais contra linhagens celulares de câncer de pulmão: uma revisão / Karina Villela Pitthan. Ponta Grossa, 2021.
102 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas - Área de Concentração:
Fisiologia e Fisiopatologia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Carla Cristine Kanunfre.

1. Óleos voláteis. 2. Capacidade antioxidante. 3. Efeito antitumoral. 4. Carcinomas pulmonares. I. Kanunfre, Carla Cristine. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fisiologia e Fisiopatologia. III.T.

CDD: 616.2

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA, NÚMERO DA ATA 03/2021, DA MESTRANDA Karina Villela Pitthan REALIZADO NO DIA 11 DE JUNHO DE 2021, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos onze dias do mês de junho do ano de dois mil e vinte um, às 14hs00min, em conformidade com o Art.2º da portaria CAPES n. 36 de 19 de março de 2020, através do sistema de webconferencia da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) via plataforma GoogleMeet, em seção pública, sob a presidência da Professora Dr^a Carla Cristine Kanunfre reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Biomédicas da mestranda **Karina Villela Pitthan** na linha de pesquisa: Pesquisa de compostos com atividades biológicas, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): Professora Dr^a Astrid Wiens Souza (UFPR/PR) e Professor Dr Edmar Miyoshi (UEPG/PR). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título da dissertação avaliada foi: **“Atividades antioxidante e antitumoral de óleos essenciais contra linhagens celulares de câncer de pulmão: Uma Revisão Sistemática.”** Encerrada a defesa, e após reunião, a banca comunicou o resultado final da avaliação da dissertação como **APROVADA**. Considerado requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, a aluna deverá entregar uma cópia da versão final, no prazo estipulado no item 8 da IN 01/2015, referente a defesa de dissertação com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Para a obtenção do título de mestre, o aluno terá até 6 meses, após a data da defesa da sua dissertação, para apresentar ao Colegiado a carta de submissão do seu artigo em revista indexada no estrato mínimo B3 dentre os periódicos indicados pela área de Ciências Biológicas II vigente. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Alteração de título: **Sim**.

Sugestão: **“Atividades antioxidante e antitumoral de óleos essenciais contra linhagens celulares de câncer de pulmão: Uma Revisão”**.



Prof^a Dr^a Carla Cristine Kanunfre - (DEBIO/UEPG/PR) – Presidente



Prof^a Dr^a Astrid Wiens Souza (UFPR/PR) – Titular



Prof Dr Edmar Miyoshi (DEFAR/UEPG/PR) – Titular

Ponta Grossa, 11 de junho de 2021.

Dedico ao meu filho, Thomas, e aos meus pais,
Ana Valéria e Iranei.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Carla Cristine Kanunfre, minha orientadora, pela pessoa e profissional maravilhosa que é. Agradeço imensamente por todo o auxílio, apoio, compreensão, paciência, confiança, incentivo, dedicação e amizade construída ao longo destes meses. Toda minha admiração e carinho por você que tornou este trabalho possível.

Ao meu filho, que mesmo tão pequeno é capaz de me dar força e coragem para seguir com os projetos de vida que tanto sonhei realizar.

Aos meus pais, irmão e avó que sempre acreditaram em mim, me incentivaram e ajudaram de inúmeras formas ao longo desta jornada.

À toda a equipe do laboratório M-59 por todo o acolhimento, ajuda e companheirismo durante o período em que convivemos. E, em especial, às colegas Jacqueline Gonçalves dos Santos e Maria Domênica Nadal, mulheres e pesquisadoras sensacionais que admiro muito e que se tornaram grandes amigas.

Aos colegas de turma, especialmente à Kelly Fornazari com quem compartilhei muitas experiências, dúvidas, trabalhos, artigos e incentivo ao longo deste período.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas por todo o conhecimento transmitido, dedicação, disponibilidade e compreensão.

À Universidade Estadual de Ponta Grossa pela infraestrutura e recursos financeiros.

À CAPES pela bolsa de pós-graduação concedida.

A todas as pessoas não mencionadas aqui, mas que colaboraram para a realização deste trabalho de alguma maneira.

RESUMO

PITTHAN, Karina Villela. **Atividades antioxidante e antitumoral de óleos essenciais contra linhagens celulares de câncer de pulmão: uma revisão.** 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa, 2021.

O câncer de pulmão é um dos tumores malignos com maior incidência e letalidade em todo o mundo. Os tratamentos disponíveis para esta doença podem causar efeitos adversos graves, possuem alto custo e muitas vezes se mostram ineficazes, o que torna imprescindível a busca por novas intervenções terapêuticas. Óleos essenciais são compostos voláteis complexos de grande potencial terapêutico contra diversas patologias, incluindo neoplasias. Devido ao papel do estresse oxidativo na carcinogênese, as propriedades antioxidante e antitumoral dos óleos essenciais os conferem capacidade quimiopreventiva, quimioterapêutica e de supressão tumoral. Portanto, o objetivo desta revisão consistiu em analisar criticamente e sumarizar informações a respeito de tais efeitos de óleos essenciais sobre linhagens de carcinoma pulmonar, obtidas por estudos prévios. Foram revisados estudos experimentais *in vitro* publicados de 2005 a 22 de dezembro de 2020, que investigaram os efeitos antioxidante e/ou antitumoral de óleos essenciais contra linhagens celulares de câncer de pulmão. As buscas foram conduzidas nas bases de dados eletrônicas Embase®, MEDLINE®/PubMed®, SciELO, Science Direct, Scopus® e Web of Science, a partir de diferentes combinações de descritores (*essential/volatile oil; antioxidant/anticancer/antitumor/antitumoral/antineoplastic activity/capacity/effect/property; lung cancer/carcinoma cell line*). Para avaliar a qualidade dos estudos selecionados, considerou-se o fator de impacto e o escore de citação da revista de publicação, e a média anual de citações dos artigos individualmente. Além disso, um escore de robustez dos resultados foi desenvolvido para análise de aspectos como a presença ou ausência de: controles (negativo e positivo) nas metodologias executadas; cálculo de IC50 ou seu equivalente; representação gráfica/tabular dos resultados; análise estatística dos dados; metodologia complementar para corroboração de resultados. Inicialmente identificou-se 3.748 artigos e, após triagem de títulos/resumos e leitura completa dos trabalhos pré-selecionados, 64 estudos foram incluídos nesta revisão. Todos eles avaliaram a atividade antitumoral de óleos essenciais, sendo que 26 estudos mencionaram óleos

(n = 29) com forte potencial antitumoral contra linhagens de câncer de pulmão, especialmente a A549. E em 31 estudos foi avaliada a atividade antioxidante química de óleos essenciais, a partir dos quais 13 descreveram óleos (n = 19) que apresentaram forte atividade, entretanto, a diversidade de metodologias utilizadas causa heterogeneidade de desfechos, culminando na ausência de padronização e categorização dos resultados. Os óleos essenciais de *Artemisia indica*, *Citrus sinensis*, *Graptophyllum pictum*, *Juniperus communis*, *Perilla frutescens*, *Senecio graciliflorus*, *Syzygium aromaticum* e *Thymus vulgaris* apresentaram forte atividade antioxidante e antitumoral contra câncer de pulmão. Porém, apenas estes resultados não são suficientes para se estabelecer uma relação entre ambos os efeitos, o que reflete uma quebra de paradigma de que óleos essenciais com forte atividade antioxidante necessariamente apresentam potencial antitumoral, e vice-versa. Isso provavelmente se deve aos diversos mecanismos de ação dos óleos essenciais no desempenho destas atividades.

Palavras-chave: Óleos voláteis. Capacidade antioxidante. Efeito antitumoral. Carcinomas pulmonares.

ABSTRACT

PITTHAN, Karina Villela. **Antioxidant and antitumor activities of essential oils against lung cancer cell lines: a systematic review.** 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa, 2021.

Lung cancer is one of the malignant tumors with the highest incidence and lethality rates worldwide. Available treatments for this disease can cause serious adverse effects, are expensive and often ineffective, which makes the search for new therapeutic interventions essential. Essential oils are complex volatile substances with great therapeutic potential against several pathologies, including cancer. Due to the role of oxidative stress in carcinogenesis, the antioxidant and antitumor properties of essential oils provide them chemopreventive, chemotherapeutic and tumor suppression abilities. Thus, the aim of this review was to critically analyze and summarize information regarding such effects of essential oils on lung cancer cell lines, obtained by previous studies. We reviewed experimental *in vitro* studies published from 2005 to December 22, 2020, which investigated the antioxidant and/or antitumor effects of essential oils against lung cancer cell lines. Electronic searches were conducted in the databases Embase®, MEDLINE®/PubMed®, SciELO, Science Direct, Scopus® and Web of Science, using different combinations of keywords (essential/volatile oil; antioxidant/anticancer/antitumor/antineoplastic activity/capacity/effect/property; lung cancer/carcinoma cell line). To evaluate the quality of the selected studies, the impact factor and citescore of the journals were considered, as well as the average of citations per year of individual articles. Furthermore, a robustness score of the results was developed to analyze aspects such as the presence or absence of: control groups (negative and positive) in the implemented methodologies; calculation of IC₅₀ or its equivalent; graphical/tabular representation of results; statistical analysis of the data; complementary methodology for corroborating results. Initially, 3,748 articles were identified and, after screening the titles/abstracts and full reading the pre-selected papers, 64 studies were included in this review. All of them evaluated the antitumor activity of essential oils, and 26 studies mentioned oils (n = 29) with strong antitumor potential against lung cancer cell lines, especially A549. And in 31 studies, the chemical antioxidant activity of essential oils was evaluated, from which 13 reported oils (n = 19) that showed strong activity, however, the diversity of methods used causes heterogeneity of outcomes, culminating

in the absence of standardization and categorization of the results. Essential oils from *Artemisia indica*, *Citrus sinensis*, *Graptophyllum pictum*, *Juniperus communis*, *Perilla frutescens*, *Senecio graciliflorus*, *Syzygium aromaticum* and *Thymus vulgaris* showed strong antioxidant and antitumor activities against lung cancer cell lines. However, these results alone are not sufficient to establish a relation between both effects, which reflects a paradigm shift that essential oils with strong antioxidant activity necessarily have antitumor potential, and vice-versa. This is probably due to the different mechanisms of action of essential oils in the performance of these activities.

Keywords: Volatile oils. Antioxidant capacity. Antitumor effect. Lung carcinomas.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estimativa mundial de mortes por câncer em 2020, ambos os sexos, todas as idades.	16
Figura 2 - Número estimado de novos casos oncológicos no mundo em 2020, ambos os sexos, todas as idades.	177
Quadro 1 - Alterações moleculares presentes na patogênese do câncer de pulmão.	20
Figura 3 - Mecanismos de ação dos óleos essenciais.	28
Quadro 2 - Critérios de elegibilidade dos estudos primários.	34
Figura 4 - Combinação de descritores e operadores booleanos utilizados nas bases bibliográficas.	34
Figura 5 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.	37
Quadro 3 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antioxidante de OEs (n = 31).	422
Quadro 4 - Caracterização dos óleos essenciais com efeito antioxidante.	48
Quadro 5 - Possíveis mecanismos antioxidantes desempenhados pelos OEs elencados nesta revisão.	511
Tabela 1 - Linhagens tumorais de câncer de pulmão utilizadas como modelo nos estudos incluídos.	533
Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).	555
Quadro 7 - Caracterização dos óleos essenciais com efeito antitumoral.	66
Quadro 8 - Mecanismos de ação antitumoral dos OEs elencados nesta revisão.	6868
Quadro 9 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação de ambas as atividades (antioxidante e antitumoral) de OEs.	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS: 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolin 6-ácido sulfônico

Akt: Proteína quinase B

AP-1: Proteína ativadora 1 (*activator protein 1*)

Bcl-2: Célula B de linfoma (*B-cell lymphoma 2*)

BHT: Hidroxitolueno butilado ou di-terc-butil metil fenol

Cas-3: Gene codificador da proteína caspase 3

CAT: Enzimas catalase

CO₂: Dióxido de carbono

CPCE: Câncer de pulmão de células escamosas

CPCG: Câncer de pulmão de células grandes

CPNPC: Câncer de pulmão de não-pequenas células

CPPC: Câncer de pulmão de pequenas células

DMSO: Dimetilsulfóxido

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DPPH: 1,1-difenil-2-picrilhidrazila

EGFR: Receptor do fator de crescimento epidérmico

ERK: Quinases reguladas por sinal extracelular (*extracellular signal-regulated kinases*)

ERN: Espécie reativa do nitrogênio

ERO: Espécie reativa do oxigênio

Fase G1: Primeira fase da interfase, de crescimento celular

Fase G2: Última fase da interfase, de crescimento celular

Fase S do ciclo celular: Fase de duplicação do DNA e dos filamentos de cromatina, da síntese de histonas e da duplicação dos centríolos.

Fe²⁺: Íon ferroso

FI: Fator de impacto

FRAP: Poder antioxidante de redução do ferro (*Ferric Reducing Antioxidant Power*)

GLOBOCAN: Câncer Global (*Global Cancer*)

GPx: Glutathione peroxidase

H₂O: Monóxido de dihidrogênio (água)

H₂O₂: Peróxido de hidrogênio

IC₅₀: Concentração inibitória média

INCA: Instituto Nacional do Câncer

JNK: c-Jun N-terminal quinase

KRAS: Gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten

MAPK: Proteína quinase ativada por mitógeno

MMP: Metaloproteinase da Matriz

mTOR: Proteína alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian target of rapamycin*)

MTT: (brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio)

NADH: Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido

NF-κB: Fator de transcrição nuclear kappa B (*nuclear factor kappa B*)

O₂: Oxigênio

O₂^{•-}: Radical Superóxido

OE: Óleo Essencial

OH[•]: Radical hidroxila

OMS/WHO: Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*)

ONOO^{•-}: Peroxinitrito

ORAC: Ensaio da capacidade de absorção do radical oxigênio (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*)

p16: Proteína p16

p21: Proteína 1 inibidora de quinase dependente de ciclina

p53: Proteína tumoral

PARP: Enzima poli (ADP-ribose) polimerase

PRISMA: Principais itens para relatar em revisões sistemáticas e meta-análise (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

RAS: Oncogene viral do sarcoma de rato

RB: Gene do retinoblastoma

RNA: Ácido ribonucleico

ROOH[•]: Hidroperóxidos

Se: Selênio

SNC: Sistema nervoso central

SOD: Enzima superóxido dismutase

TBHQ: Terc-butil-hidroquinona

TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa

TP53: Gene que codifica a proteína p53

VEGF: Fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 CÂNCER	16
3.2 CÂNCER DE PULMÃO	17
3.2.1 Epidemiologia da Neoplasia Pulmonar	17
3.2.2 Tipos Histológicos de Câncer de Pulmão	18
3.2.3 Carcinogênese Pulmonar	19
3.2.3.1 Papel do estresse oxidativo e das espécies reativas de oxigênio (EROs) no processo de carcinogênese	22
3.2.4 Tratamento do Câncer de Pulmão	23
3.3 ÓLEOS ESSENCIAIS	25
3.3.1 Atividade Antitumoral de Óleos Essenciais	26
3.3.2 Atividade Antioxidante de Óleos Essenciais	30
4 MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E PERGUNTA DE PESQUISA	33
4.1.1 Definição da Estrutura PICOS	33
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS	33
4.3 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	34
4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS	35
4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS	35
4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS SELECIONADOS	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	37
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	38
5.2.1 Avaliação de Qualidade dos Estudos Incluídos	38
5.3 SÍNTESE DOS DESFECHOS OBSERVADOS NA LITERATURA INCLUÍDA	39
5.3.1 Óleos Essenciais com Atividade Antioxidante	39
5.3.1.1 Metodologias para avaliação da atividade antioxidante química dos óleos essenciais	39

5.3.1.2 Resultados da atividade antioxidante dos OEs <i>in vitro</i>	41
5.3.1.3 Mecanismos de ação antioxidante de óleos essenciais	49
5.3.2 Óleos Essenciais com Potencial Antitumoral	53
5.3.2.1 Linhagens celulares modelo para avaliação da atividade antitumoral.....	53
5.3.2.2 Metodologia padrão para avaliação da atividade antiproliferativa em células tumorais.....	54
5.3.2.3 Resultados da atividade antitumoral dos óleos essenciais.....	55
5.3.2.4 Mecanismos de ação antitumoral de óleos essenciais.....	67
5.3.3 Relação entre as Propriedades Antioxidante e Antitumoral dos Óleos Essenciais Elencados.....	69
5.3.4 Compostos Bioativos dos Óleos Essenciais Elencados	72
5.4 DIFICULDADES NO DESENVOLVIMENTO DESTA REVISÃO	73
6 CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS.....	75
APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PARA RECUPERAÇÃO DE RESULTADOS.....	90
APÊNDICE B – ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA DO TEXTO COMPLETO	94
APÊNDICE C – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	96
APÊNDICE D – AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	97
ANEXO A – PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES (PRISMA) CHECKLIST	100

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos tumores malignos com maior incidência mundial e o causador de maior mortalidade. Dados de 2020 mostraram que esta neoplasia foi responsável por 2.206.771 novos casos (11,4%) dentre todos os tipos de câncer, e por 1.796.144 mortes, o equivalente a cerca de 18% das mortes causadas por câncer (GLOBOCAN, 2020; INCA, 2020). Aliado a alta razão mortalidade/incidência deste tipo de câncer está o diagnóstico tardio, o que resulta em uma menor eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis que vêm sendo adotados. Neste contexto, é imprescindível a busca por novas intervenções terapêuticas e preventivas, bem como tratamentos alternativos complementares aos já utilizados para esta doença, visando aumentar as chances de cura, a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Um dos principais causadores de doenças pulmonares, incluindo as neoplasias, é o estresse oxidativo (LOWE; LUETTICH; GREGG, 2013; RODRIGUES, 2013), portanto há um crescente interesse na pesquisa com substâncias antioxidantes que possam desempenhar também atividade antitumoral, via proteção contra a carcinogênese. Neste sentido, vem sendo amplamente investigado o potencial terapêutico dos óleos essenciais que são substâncias naturais voláteis, complexas, lipofílicas, detentoras de diversas propriedades biológicas e farmacológicas de interesse (RAUT; KARUPPAYIL, 2014; SHARIFIRAD *et al.*, 2017; AZIZ *et al.*, 2018). Especialmente suas propriedades antioxidante e antitumoral têm sido foco de várias pesquisas e os caracterizam como potenciais compostos quimiopreventivos, quimioterápicos e supressores tumorais para variados tipos de câncer, incluindo o câncer de pulmão (RAMADAN *et al.*, 2015; RAUT; KARUPPAYIL, 2014; SHARIFIRAD *et al.*, 2017; ANGELINI *et al.*, 2018).

Entretanto, a literatura mundial sobre o assunto mostra uma falta de padronização de metodologias e, conseqüentemente, há variabilidade dos resultados em relação a estas propriedades. Dessa forma, é evidente a necessidade de sumarização e análise crítica de resultados obtidos através de estudos experimentais previamente realizados a respeito tanto da atividade antioxidante quanto da atividade antitumoral de diversos óleos essenciais, bem como o esclarecimento sobre a relação entre ambas as propriedades biológicas, justificando o desenvolvimento desta revisão.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar criticamente os resultados disponíveis na literatura sobre os efeitos antioxidante e antitumoral de diferentes óleos essenciais sobre modelos *in vitro* de câncer de pulmão.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar e demonstrar qual é a relação existente entre a atividade antioxidante e a atividade antitumoral de óleos essenciais em modelos *in vitro* de câncer de pulmão.

Elencar os óleos essenciais detentores de forte atividade antioxidante, com potencial aplicação na prevenção da oncogênese.

Elencar os óleos essenciais com melhor atividade antiproliferativa sobre linhagens celulares de câncer de pulmão.

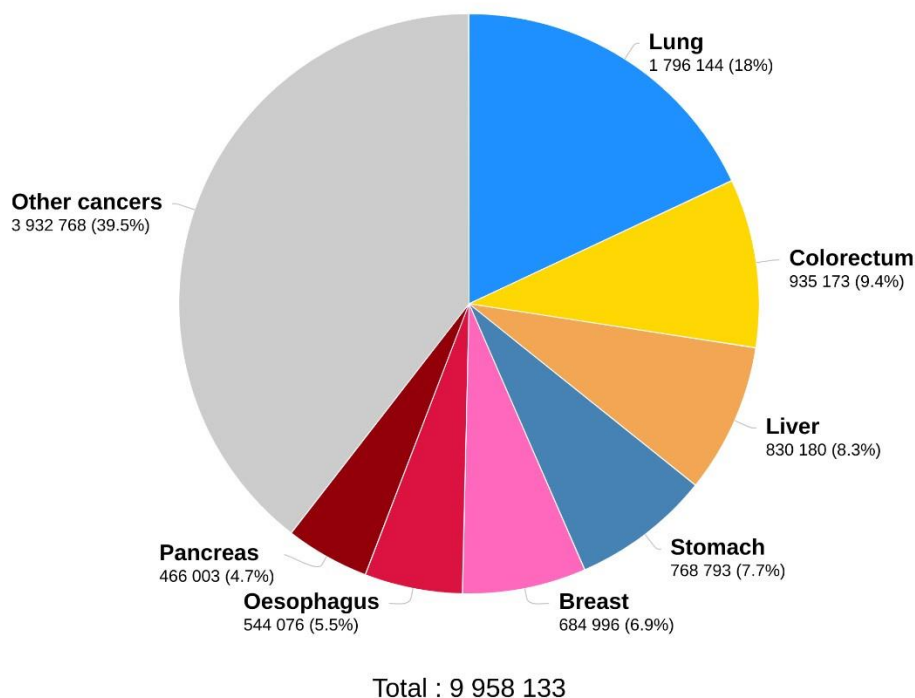
Discriminar os óleos essenciais com forte capacidade antioxidante e potencial antitumoral em modelos *in vitro* de câncer de pulmão.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CÂNCER

O câncer é um dos maiores problemas de saúde pública atualmente, sendo a segunda causa de mortes por ano em todo o mundo. Apenas em 2020, estima-se que os mais variados tipos de câncer foram responsáveis por cerca de 9,9 milhões de mortes (GLOBOCAN, 2020), conforme ilustrado na Figura 1. São denominados câncer, diferentes tipos de doenças malignas multifatoriais causadas por agentes externos (ambientais, hábitos) e/ou internos (fatores genéticos, hormonais, imunológicos) do organismo, caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos vizinhos e aqueles de regiões mais afastadas do corpo (metástase), com formação de neoplasias (tumores) (GAUTAM; MANTHA; MITTAL, 2014; INCA, 2020).

Figura 1 - Estimativa mundial de mortes por câncer em 2020, ambos os sexos, todas as idades.



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN. **Estimated number of deaths in 2020, both sexes, all ages.** Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em 01 abr. 2021.

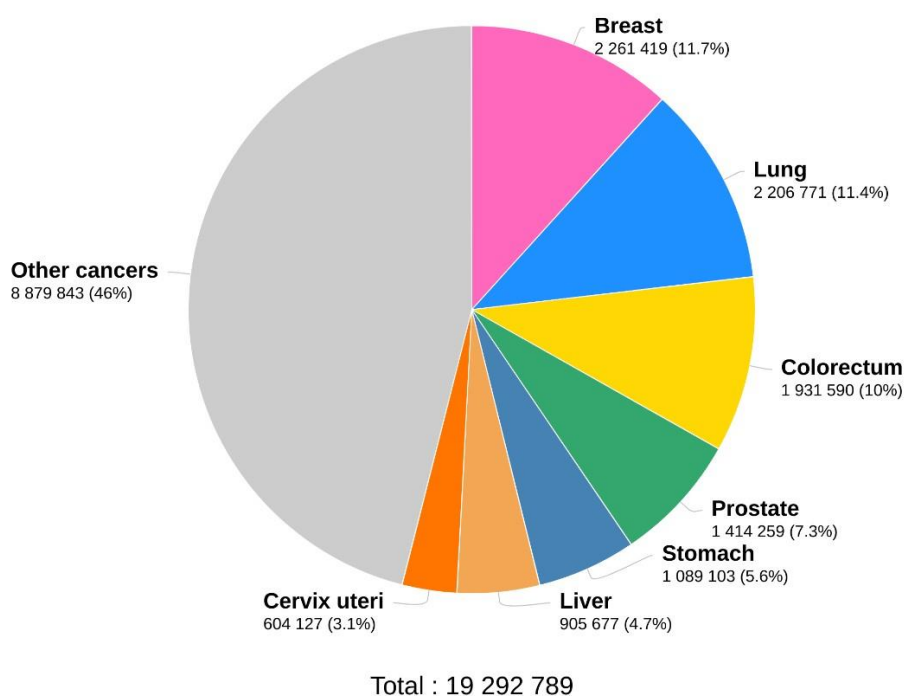
Legenda: **Breast**: Mama; **Colorectum**: Colorretal; **Liver**: Fígado; **Lung**: Pulmão; **Oesophagus**: Esôfago; **Other cancers**: Outros cânceres; **Pancreas**: Pâncreas; **Stomach**: Estômago.

3.2 CÂNCER DE PULMÃO

3.2.1 Epidemiologia da Neoplasia Pulmonar

O câncer de pulmão é um dos mais comuns e mais letais dentre os principais tipos de câncer. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2020, os carcinomas pulmonares totalizaram aproximadamente 2,2 milhões de casos, o correspondente a 11,4% de todos os novos casos oncológicos (Figura 2), e 1,8 milhões de mortes, correspondendo a 18% de todas as mortes relacionadas ao câncer no mundo (Figura 1). De acordo com Jemal e colaboradores (2011), esta neoplasia possui uma razão mortalidade/incidência de aproximadamente 90%. Essa ocorrência se deve ao fato de a doença não apresentar sintomas em seus estágios iniciais, e assim seu diagnóstico é feito apenas quando a doença já se encontra em estágios mais avançados, com invasão local ou metástase (MOLINA *et al.*, 2008; SANTINI *et al.*, 2015).

Figura 2 - Número estimado de novos casos oncológicos no mundo em 2020, ambos os sexos, todas as idades.



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN. **Estimated number of new cases in 2020, world, both sexes, all ages.** Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em 21 abr. 2021.

Legenda: **Breast**: Mama; **Cervix uteri**: Cérvix uterino; **Colorectum**: Colorretal; **Liver**: Fígado; **Lung**: Pulmão; **Oesophagus**: Esôfago; **Other cancers**: Outros cânceres; **Pancreas**: Pâncreas; **Prostate**: Próstata; **Stomach**: Estômago.

3.2.2 Tipos Histológicos de Câncer de Pulmão

Existem diferentes tipos histológicos de câncer de pulmão, os quais podem ser divididos em dois grupos do ponto de vista anatomopatológico, o carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC) e os carcinomas de pulmão de não-pequenas células (CPNPC), que englobam três dos principais tipos: o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células (ZHENG, 2016).

Cerca de 10% a 15% de todos os cânceres de pulmão são CPPC, o qual apresenta rápido crescimento, alto potencial de disseminação, invasão e metástase. Os CPNPC correspondem de 80 a 85% dos cânceres de pulmão e desenvolvem-se a partir de diferentes tipos de células pulmonares. O adenocarcinoma, por exemplo, surge a partir de células epiteliais secretoras de muco, situa-se, geralmente, mais externamente ao pulmão e é bastante frequente em fumantes e ex-fumantes. O carcinoma de células escamosas normalmente situa-se na região central dos pulmões, próximo a uma via aérea principal (brônquio). Já o carcinoma de células grandes pode localizar-se em qualquer região do pulmão e apresenta rápido crescimento e disseminação (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; INCA, 2020).

Em relação à origem dos carcinomas pulmonares, sabe-se que o seu desenvolvimento está relacionado a vários fatores, porém, o principal, que se apresenta em cerca de 85% dos casos, é o consumo de tabaco e seus derivados. Além do aumento do risco de ocorrência, o tabagismo aumenta drasticamente o risco de morte por esta neoplasia. Por exemplo, a taxa de mortalidade em fumantes é aproximadamente 15 vezes maior do que em pacientes que nunca fumaram, e os ex-fumantes apresentam mortalidade 4 vezes maior. Outros fatores que aumentam o risco de desenvolver a doença, são: ser fumante passivo, exposição a carcinógenos ocupacionais e ambientais, exposição à radiação, repetidas infecções, e predisposição genética (INCA, 2020).

Basicamente, a exposição a carcinógenos e demais fatores citados desencadeia uma série de alterações estruturais e morfológicas nas células epiteliais brônquicas, causando progressivamente a hiperplasia, a metaplasia e a displasia grave das células basais, até o carcinoma propriamente dito (GRIDELLI *et al.*, 2015).

3.2.3 Carcinogênese Pulmonar

A carcinogênese ocorre a partir de alterações epigenéticas (na expressão gênica) e de mutações genéticas (nas sequências de DNA), geralmente de forma lenta, determinada pela exposição à agentes cancerígenos que, por efeito cumulativo, levam ao início, promoção e progressão tumoral. A fase de iniciação ocorre devido a alteração em genes por ação de agentes cancerígenos oncopromotores e, após esta etapa, gradualmente, ocorre a promoção de células sadias alteradas a células malignas, culminando na proliferação descontrolada e irreversível destas células, caracterizando a progressão tumoral (INCA, 2020).

As mudanças na expressão gênica podem ocorrer por alteração química (metilação) do DNA, através de (micro)RNAs não codificantes ou por modificações (acetilação, fosforilação, metilação) em proteínas histonas (OLIVEIRA *et al.*, 2010; NEBBIOSO *et al.*, 2018). Já as mutações genéticas podem ocorrer em genes relacionados à regulação do crescimento celular (proto-oncogenes e supressores tumorais), em genes relacionados ao reparo molecular de DNA, e/ou em genes reguladores do processo de morte celular (apoptose), alterando tanto sua expressão quanto sua função e causando a desregulação das vias de sinalização celular essenciais para a manutenção da homeostase (HAHN; WEINBERG, 2002).

Os carcinomas pulmonares podem apresentar múltiplas alterações genéticas e epigenéticas (Quadro 1), como por exemplo: alterações moleculares no DNA, na expressão de microRNAs e de proteínas, anormalidades em proto-oncogenes e em genes supressores tumorais, alterações em fatores de crescimento e em seus receptores, alteração da atividade da telomerase, perda de mecanismos de reparo de DNA e perda de componentes da via apoptótica (ZOCHBAUER-MULLER; GAZDAR; MINNA, 2002; SEKIDO; FONG; MINNA, 2003; DUARTE; PASCHOAL, 2005; SATO *et al.*, 2007; MELO, 2011; CUSTÓDIO, 2013; INAMURA, 2017).

Quadro 1 - Alterações moleculares presentes na patogênese do câncer de pulmão.

Componentes celulares	Tipo de alteração
Proteínas e Fatores de Crescimento	
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Superexpressão
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Superexpressão
Enzima telomerase	Superexpressão
Proteína ativadora de MAPK (MEK/MAP2K)	Constitutivamente ativada
Proteína fosfoinosítideo 3-quinase (PI3K)	Constitutivamente ativada
Proteína quinase B (AKT)	Constitutivamente ativada
Proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)	Constitutivamente ativada
Proteína do retinoblastoma (pRb)	Perda de expressão
Proteína p16	Perda de expressão por metilação
Proteína C ativada (APC)	Perda de expressão por metilação
Proteína 1 contendo o domínio de associação Ras (RASSF1A)	Perda de expressão por metilação
Receptores	
Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)	Mutação (constitutivamente ativados)
Receptor de HER2	Mutação (constitutivamente ativados)
Genes	
EGFR	Mutação e amplificação
Proto-oncogenes	
HER2/neu	Mutação e amplificação
MYC	Amplificação e expressão desregulada
SRC	Constitutivamente ativado
BRAF	Mutação
RAS	Mutação e ativação
BCL2	Superexpressão
Supressores tumorais	
p53	Mutação e deleção
APC	Mutação e inativação (perda de função)
RB	Mutação e inativação (perda de função)

Fonte: A autora.

Oncogenes pertencentes a família RAS estão entre os mais frequentemente ativados durante o processo de carcinogênese pulmonar, e seus produtos levam a superexpressão de genes relacionados ao crescimento celular causando aumento da secreção de fatores de crescimento. Além disso, mutações nos receptores destes fatores de crescimento, como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), por exemplo, são comumente observadas nestas neoplasias, resultando no crescimento desordenado das células tumorais (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; CUSTÓDIO, 2013). É importante ressaltar que tanto as mutações em oncogenes, quanto à amplificação de proto-oncogenes está relacionada ao curso mais agressivo

da doença, e à resistência e pior resposta a tratamentos (DUARTE; PASCHOAL, 2005; SILVA; MAINENTI; LAIZO, 2015).

Mutações em genes supressores tumorais também são comuns nos carcinomas pulmonares, como é o caso da metilação de promotores do gene TP53 que causam sua inativação, diminuindo a expressão da proteína p53, envolvida na parada do ciclo celular durante a fase de transcrição de G1 para S, para reparo de danos ao DNA, e na indução de apoptose caso o DNA não possa ser reparado. A diminuição da expressão de p53 ocorre em cerca de 40% a 60% dos casos de CPNPC e 90% dos casos de CPPC (FONG; SEKIDO; MINNA, 1999; KUMAR *et al.*, 2012; CUSTÓDIO, 2013; SILVA; MAINENTI; LAIZO, 2015).

No adenocarcinoma, especificamente, alterações como a ativação de oncogenes da família KRAS, mutações em receptores de fatores de crescimento celular (como o EGFR) e superexpressão do gene da telomerase são frequentemente observadas (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; CUSTÓDIO, 2013). Além disso, mutações causando inativação de genes supressores tumorais, como em p53, retinoblastoma (RB) e p16 também são recorrentes nesta neoplasia.

No carcinoma pulmonar de grandes células (CPGC) frequentemente ocorre mutação no gene supressor tumoral TP53 (~50%) e mutação no receptor EGFR (~70%), com amplificação gênica de EGFR ou superexpressão de sua proteína, o que causa ativação contínua da cascata de eventos que resulta no aumento da proliferação celular, ativação da angiogênese, diminuição da cascata apoptótica e início do processo de metástase (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; PARK *et al.*, 2011; CUSTÓDIO, 2013).

Após o início do processo de carcinogênese por mutações genéticas e/ou alterações epigenéticas, as células iniciadas passam a desenvolver características como: capacidade de sustentação da sinalização proliferativa, com replicação ilimitada e resistência à mecanismos de supressão de crescimento e de morte celular; capacidade de indução de angiogênese e poder de reprogramação de vias metabólicas, para sustentar a intensa atividade proliferativa; e capacidade de invasão local e metástase (HANAHA; WEINBERG, 2011).

3.2.3.1 Papel do estresse oxidativo e das espécies reativas de oxigênio (EROs) no processo de carcinogênese

As espécies reativas de oxigênio (EROs), geradas pelas reações químicas de oxidação, são substâncias instáveis e altamente reativas imprescindíveis para o metabolismo e vida aeróbia dos organismos. Sob condições fisiológicas, estão envolvidas em diversos processos biológicos como na produção energética, na regulação do crescimento e sinalização celular, e na síntese de biomoléculas essenciais. Entretanto, quando ocorre um desequilíbrio entre sua formação e sua remoção pelas enzimas antioxidantes endógenas, e estas substâncias são mantidas em excesso (concentração elevada), ocorre o estresse oxidativo (ARDIES, 2003; COOK *et al.*, 2004; VALAVANIDIS *et al.*, 2013; ZANINI, 2014).

O estresse oxidativo pode estar envolvido em todos os estágios da carcinogênese, regulando a proliferação celular, angiogênese e metástase (STORZ *et al.*, 2005; REUTER *et al.*, 2010). A participação das EROs nas etapas de iniciação, promoção e progressão tumoral, pode se dar diretamente através da peroxidação de lipídeos e danos a proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos, causando alterações moleculares importantes e ocorrência de mutações em genes; ou indiretamente como reguladores de diversas vias de transdução de sinal (REUTER *et al.*, 2010; HANAHAN; WEINBERG, 2011; ANTHONY *et al.*, 2012; VALAVANIDIS *et al.*, 2013).

De fato, as EROs encontram-se em concentração elevada em diversos tipos de câncer humanos (REUTER *et al.*, 2010), já que comumente as células tumorais estão expostas ao estresse oxidativo, que inclui condições de hipóxia, desbalanço oxidativo, desbalanço metabólico, e prejuízo na adesão célula-célula e célula-matriz extracelular (SILVA; JASIULIONIS, 2014).

Especificamente em relação aos carcinomas pulmonares, diversas vias bioquímicas envolvidas no estresse oxidativo têm sido associadas ao início e promoção tumoral. Danos oxidativos ao DNA, indução de alterações epigenéticas, aumento da estimulação de macrófagos e encurtamento de telômeros, causados pelo estresse oxidativo, desempenham importante papel na carcinogênese pulmonar (VALAVANIDIS *et al.*, 2013).

Pelo fato de o sistema respiratório estar frequentemente exposto a oxidantes endógenos e exógenos, as EROs e o estresse oxidativo causam aumento da produção de mediadores inflamatórios no tecido pulmonar e a ativação de

mecanismos carcinogênicos. Em fumantes, há efeitos sinérgicos da fumaça do tabaco e outras partículas inaláveis na geração das EROs e catálise de reações redox nas células epiteliais pulmonares, causando estresse oxidativo e aumento do risco de inflamação tecidual, associado ao alto potencial de dano ao DNA, que resulta em maior risco de desenvolvimento de câncer de pulmão (YU *et al.*, 2002; VALKO *et al.*, 2004; MØLLER *et al.*, 2008; CIRCU; AW, 2010; SANGANI; GHIO, 2011; GARDI; VALACCHI, 2012; MATÉS *et al.*, 2012; SOSA *et al.*, 2013; VALAVANIDIS *et al.*, 2013).

Estudos demonstraram que as EROs, diretamente produzidas a partir da fumaça do tabaco e outras partículas inaláveis, ou geradas indiretamente pela interação de células epiteliais e/ou macrófagos pulmonares com material particulado, atuam na carcinogênese por ativação de componentes da família da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) e fatores de transcrição como o fator nuclear kappa B (NF-κB) e a proteína ativadora 1 (AP-1), modulando vias de sinalização envolvidas na proliferação, diferenciação e morte celular, e em processos inflamatórios (TERZANO *et al.*, 2010; VALAVANIDIS *et al.*, 2013).

Além disso, o encurtamento de telômeros e alterações na expressão de microRNAs reguladores da expressão gênica, mediados por EROs (através da ativação de fatores de transcrição e da modulação da expressão gênica) geradas a partir da fumaça do tabaco e de outras partículas e poluentes inaláveis, também foram demonstrados em estudos com células pulmonares (HOLLOWAY *et al.*, 2012; HOU *et al.*, 2012; VALAVANIDIS *et al.*, 2013).

Devido ao papel desempenhado pelas EROs e estresse oxidativo no processo de carcinogênese, substâncias antioxidantes, em especial as naturais, têm sido amplamente investigadas a respeito de sua capacidade preventiva e terapêutica sobre cânceres. Inclusive, existem evidências de que a ingestão regular de antioxidantes naturais está associada a redução no risco de desenvolvimento de neoplasias (SRINIVASAN, 2014; RAMADAN *et al.*, 2015).

3.2.4 Tratamento do Câncer de Pulmão

O tratamento para o câncer de pulmão depende do tipo histológico e do estágio da doença. Atualmente, os principais tratamentos disponíveis são a cirurgia (ressecção, lobectomia e pneumectomia), a quimioterapia, a radioterapia, e/ou modalidades combinadas. Para pacientes com a doença localizada apenas nos

pulmões, a cirurgia é indicada como forma de tratamento, podendo ou não ser seguida de quimioterapia e/ou radioterapia. Pacientes que possuem a doença também nos linfonodos devem ser tratados simultaneamente com quimioterapia e radioterapia. Já para pacientes com metástase à distância diagnosticada, o tratamento consiste em quimioterapia ou terapia-alvo baseada em medicamentos (MOLINA *et al.*, 2008; BRASIL, 2014; INCA, 2020).

Dentre as modalidades de tratamento, a ressecção cirúrgica é a que oferece melhores chances de cura (30% dos pacientes apresentam sobrevida de 5 anos), porém, muitos pacientes acabam não sendo curados, e outros nem têm a chance de passar por esse tratamento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016), devido ao estágio avançado da doença ou por estarem debilitados. A radioterapia, indicada especialmente para tratamento de CPNPC, pode causar efeitos colaterais diretos ou indiretos (por produção de EROs) que culminam em lesões, disfunções e morte celular (REISZ *et al.*, 2004). Já a quimioterapia, modalidade terapêutica mais moderna até o momento e que atua na regulação negativa da proliferação celular, na modulação do ciclo celular e na indução de apoptose por meio de fármacos, também não permite distinção entre células saudáveis e células cancerígenas, causando diversos efeitos colaterais. É importante salientar que atualmente nenhuma das modalidades de tratamento garante a cura do câncer (DE ALMEIDA *et al.*, 2005; INCA, 2020).

Especialmente a radioterapia e a quimioterapia, utilizados para tratamento desta neoplasia possuem custo elevado, muitas vezes se mostram ineficazes, e podem ocasionar vários efeitos adversos como, por exemplo: anemia, alterações na pele, dispneia, diarreia, derrame pleural, dor, fadiga, fibrose pulmonar, inflamação, infecção, linfedema, náusea, vômito, e queda de cabelo (AMERICAN CANCER SOCIETY; CANCER RESEARCH UK, 2014; ONCOGUIA, 2014).

Portanto, diversas pesquisas são realizadas anualmente com o intuito de descobrir tratamentos mais eficazes e específicos, diminuindo a incidência de efeitos adversos e atuando, conseqüentemente, na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Neste aspecto, abordagens terapêuticas com a utilização de óleos essenciais, poderiam ser uma alternativa interessante (MACHADO; FERNANDES, 2011).

3.3 ÓLEOS ESSENCIAIS

Os óleos essenciais (OEs) são compostos naturais voláteis, odoríferos, líquidos, raramente coloridos, de baixa densidade, solúveis em lipídeos e solventes inorgânicos. São oriundos do metabolismo secundário das plantas aromáticas, possuem uma composição complexa (MIGUEL, 2010; MACHADO; FERNANDES, 2011; BILIA *et al.*, 2014; RUSSO *et al.*, 2015) e são os principais responsáveis pelas ações medicinais destas plantas (LYRA, 2009; RAMADAN *et al.*, 2015). Os OEs podem ser sintetizados por todos os órgãos vegetais, incluindo botões, flores, folhas, sementes, caules, flores, frutos, raízes, madeira ou casca. E são geralmente obtidos por extração por arraste com vapor d'água, hidrodestilação, prensagem a frio, extração por solventes orgânicos, por alta pressão ou por CO₂ supercrítico (OKOH *et al.*, 2010; RUBIOLO *et al.*, 2010; BAYALA *et al.*, 2014; RUSSO *et al.*, 2015). Dos cerca de 3.000 OEs existentes, provenientes de mais de 2.000 plantas aromáticas, aproximadamente 300 já tiveram suas características descritas (BLOWMAN *et al.*, 2018).

A composição química dos OEs é bastante variável, podendo incluir mais de 300 compostos diferentes em um único óleo. Dentre as classes dos compostos constituintes dos OEs, destacam-se os álcoois, aldeídos, amidas, aminas, cetonas, ésteres, éteres, fenilpropanóides, fenóis e, principalmente, terpenos (CARVALHO *et al.*, 2015; DHIFI *et al.*, 2016). Muitos dos terpenos constituintes de OEs já foram identificados na literatura mundial, sendo que especialmente os monoterpenos e sesquiterpenos destacam-se por suas propriedades biológicas (MODZELEWSKA *et al.*, 2005; AMORATI *et al.*, 2013; SOBRAL *et al.*, 2014), bem como os compostos não-terpênicos da classe dos fenilpropanóides (AMORATI *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2015).

Tal diversidade de composição, tanto qualitativa quanto quantitativa, deve-se a fatores intrínsecos às plantas que os originam, como espécie, órgão da planta do qual é extraído, grau de maturação vegetal, por exemplo; e fatores extrínsecos relacionados ao microambiente - determinado pelo tipo de solo de cultivo, origem geográfica e variações sazonais, e ao método de extração utilizado (MAROTTI *et al.*, 1994; HUSSAIN *et al.*, 2008; ANWAR *et al.*, 2009; AMORATI *et al.*, 2013; DHIFI *et al.*, 2016; BLOWMAN *et al.*, 2018). Esta variabilidade, conseqüentemente, influencia as propriedades biológicas dos OEs (AMORATI *et al.*, 2013; BLOWMAN *et al.*, 2018).

Dentre suas principais propriedades biológicas de interesse farmacológico estão a antimicrobiana, antiviral, relaxante, sedativa, anticonvulsivante, antiespasmódica, anticolinérgica, analgésica, anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral (INOUE; TAKIZAWA; YAMAGUCHI, 2001; MIGUEL, 2010; ZU *et al.*, 2010; GAUTAM; MANTHA; MITTAL, 2014; AZIZ *et al.*, 2018). Os óleos essenciais também se destacam por suas ações no Sistema Nervoso Central (SNC), estando seus efeitos terapêuticos sobre este intimamente relacionados com a fisiologia do sistema olfatório.

3.3.1 Atividade Antitumoral de Óleos Essenciais

O efeito antitumoral dos óleos essenciais tem sido bastante investigado e a literatura mostra que tanto seus componentes isolados quanto associados desempenham tal atividade (ZU *et al.*, 2010; BAYALA *et al.*, 2014; ASADI-SAMANI *et al.*, 2016; ANDRADE *et al.*, 2018; ANGELINI *et al.*, 2018; BLOWMAN *et al.*, 2018; SHARIFI-RAD *et al.*, 2018). Frequentemente os óleos essenciais demonstram efeitos mais potentes do que seus componentes isolados, atuando de forma sinérgica e com maior seletividade (ÖZKAN; ERDOĞAN, 2011; BAYALA *et al.*, 2014; SUN *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2020).

Em 2014, Gautam e colaboradores realizaram um estudo de revisão onde analisaram diversos trabalhos científicos, relacionados à utilização de óleos essenciais na pesquisa de atividade antitumoral. Tal estudo elenca diferentes OEs que vêm demonstrando resultados positivos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, em células de câncer de boca, cérebro, cólon, fígado, mama, próstata, pulmão e em leucemias. Alguns dos óleos essenciais que apresentaram forte atividade contra as linhagens tumorais citadas pertenciam aos gêneros *Annona sp.*, *Artemisia sp.*, *Cedrelopsis sp.*, *Citrus sp.*, *Croton sp.*, *Cymbopogon sp.*, *Drimys sp.*, *Juniperus sp.*, *Melissa sp.*, *Nigella sp.*, *Origanum sp.*, *Rosmarinus sp.*, *Salvia sp.*, *Satureja sp.*, *Syzygium sp.* e *Thymus sp.*, sendo os gêneros mais representativos, com mais espécies efetivas, *Citrus*, *Salvia*, *Thymus* e *Origanum sp.*

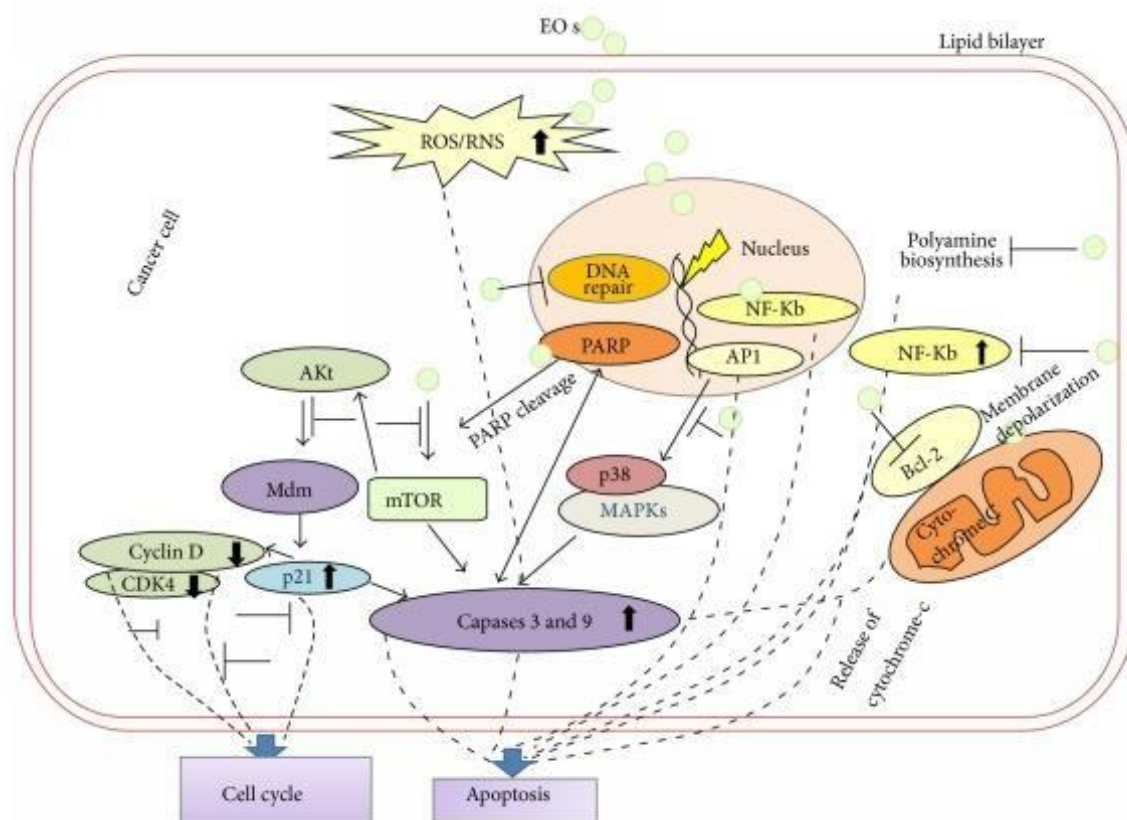
Dentre os OEs investigados na literatura, já foram descritos como possuindo potencial antitumoral contra câncer de pulmão os OEs de *Abies balsamea*, *Allium sativum*, *Amomum tsaoko*, *Casearia sylvestris*, *Cinnamomum sp.*, *Citrus lemon* e outras espécies de *Citrus sp.*, *Curcuma zedoaria* e outras espécies de *Curcuma sp.*,

Guatteria pogonopus, *Jasminum grandiflora*, *Juniperus phoenicea*, *Lavandula angustifolia* e *Lavandula stoechas*, *Litsea cubeba*, *Matricaria chamomilla*, *Melissa officinalis*, *Mentha piperita* e *Mentha spicata*, *Myrica gale*, *Nigella sativa*, *Origanum majorana*, *Rosa damascena*, *Salvia pisidica*, *Satureja thymbra* e *Satureja parnassica*, *Solanum spirale*, *Thymus vulgaris*, *Xylopi frutescens* e *Zingiber officinale*, por exemplo (GAUTAM; MANTHA; MITTAL, 2014; ANGELINI *et al.*, 2018).

Devido ao seu caráter lipofílico os OEs atravessam facilmente a membrana celular e, uma vez dentro das células, podem atuar em diferentes mecanismos, tanto na quimioprevenção como na supressão tumoral. Os OEs apresentam-se como potenciais agentes antitumorais por reduzirem ou inibirem a proliferação celular e a metástase, e modularem o reparo de DNA. Estes eventos ocorrem por meio de mecanismos como a ativação de enzimas antioxidantes, alteração das concentrações intracelulares de EROs, interrupção do ciclo celular, regulação de mecanismos de dano e reparo de DNA, ação antiangiogênica e antimetastática, e indução de apoptose (GAUTAM; MANTHA; MITTAL, 2014) (Figura 3).

Além disso, a volatilidade dos OEs, especialmente para o tratamento do câncer de pulmão, os torna muito interessantes, já que permitiria a liberação dos seus componentes bioativos diretamente no tecido alvo (pulmonar), o que provavelmente minimizaria os efeitos colaterais relacionados aos tratamentos.

Figura 3 - Mecanismos de ação dos óleos essenciais.



Fonte: GAUTAM, N.; MANTHA, A. K.; MITTAL, S. Essential Oils and Their Constituents as Anticancer Agents: A Mechanistic View. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–23, 2014.

Legenda: OEs aumentam as concentrações intracelulares de EROs/ERNs, levando a apoptose das células tumorais. OEs podem inibir as vias Akt, mTOR e MAPK em diferentes etapas, regulando positiva ou negativamente moléculas-chave correspondentes. OEs alteram a expressão de NF-kB que ao se ligar ao DNA causa apoptose das células tumorais. OEs levam a desfosforilação de Akt, causando superexpressão da proteína p21, que pode induzir apoptose por aumento de caspases ou causar parada do ciclo celular por ligação a ciclinas. OEs podem induzir estresse mitocondrial, regulando Bcl-2 e causando indução de apoptose de células cancerosas. E OEs também podem modular o reparo de DNA por inibição da DNA polimerase e clivagem de PARP, resultando em apoptose de células tumorais.

Apoptosis: apoptose; **Cancer cell**: célula cancerosa; **Cell cycle**: ciclo celular; **Cleavage**: quebra; **DNA repair**: reparo de DNA; **Lipid bilayer**: bicamada lipídica; **Membrane depolarization**: despolarização de membrana; **Polyamine biosynthesis**: biossíntese de poliaminas; **Release**: liberação.

Siglas: **AKT**: proteína quinase B; **AP1**: proteína ativadora 1; **Bcl-2**: célula B de linfoma; **CDK 4**: proteína quinase 4 dependente de ciclina; **Cyclin D**: ciclina D; **Cytochrome C**: citocromo C; **EOs**: óleos essenciais; **MAPKs**: proteínas quinases ativadas por mitogênio; **mTOR**: proteína alvo da rapamicina em mamíferos; **NF-Kb**: fator nuclear kappa B; **Nucleous**: núcleo; **p21**: proteína 1 inibidora de quinase dependente de ciclina; **PARP**: proteína poli (ADP-ribose) polimerase; **RNS**: espécies reativas de nitrogênio; **ROS**: espécies reativas de oxigênio.

Uma estratégia terapêutica bastante utilizada em casos oncológicos baseia-se na interrupção de eventos do ciclo celular de células tumorais, prevenindo seu crescimento e disseminação. Dessa forma, pontos de verificação do ciclo celular constituem alvos potenciais para o tratamento de neoplasias (GABRIELLI; BROOKS; PAVEY, 2012). OEs regulam a expressão da proteína p21 (Figura 3), um regulador negativo da transição de fase G1 que, ao se ligar à ciclinas, causa parada do ciclo celular (JEONG *et al.*, 2013).

Em relação aos efeitos antimetastático e antiangiogênico dos OEs, estes ocorrem por regulação negativa de metaloproteínases da matriz (MMP) (CHEN *et al.*, 2011) e inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), essencial no processo de angiogênese (MURTHY; JAYAPRAKASHA; PATIL, 2012). O OE de *Citrus sinensis*, por exemplo, já teve sua atividade antimetastática e antiangiogênica, por estes mecanismos relatada contra câncer (MURTHY; JAYAPRAKASHA; PATIL, 2012). Estes efeitos são eficientes no controle do crescimento tumoral por interromperem o suprimento de nutrientes necessários à célula cancerosa.

O papel dos OEs sobre mecanismos de reparo de DNA se dá por modulação inibitória da DNA polimerase, levando à clivagem da proteína poli (ADP-ribose) polimerase 1 (PARP 1) (ITANI *et al.*, 2008), que é um indicador de apoptose (SOLDANI; SCOVASSI, 2002). Este mecanismo de inibição da DNA polimerase confere aos OEs potencial para serem usados como agentes quimioterápicos no tratamento do câncer (MITOSHI *et al.*, 2012).

O aumento na concentração de EROs por ação de OEs (efeito pró-oxidante) desencadeia cascatas de ativação de caspases, em especial a 9 e a 3, culminando em morte celular programada de células cancerosas (Figura 3) (GAUTAM; MANTHA; MITTAL, 2014). A caspase 9 quando ativada, despolariza a membrana mitocondrial levando ao aumento de liberação do citocromo-C e desencadeia a ativação da caspase 3 que é a protease efetora do processo apoptótico (PARK *et al.*, 2009; CHUNG *et al.*, 2019).

O efeito dos OEs sobre a via Akt, segundo Seal e colaboradores (2012), se dá por desfosforilação desta proteína, que é responsável por regular a proteína supressora tumoral p53. Sua desfosforilação leva a ativação de caspases (9 e 3) que causam apoptose em células tumorais (Figura 3).

A apoptose de células tumorais desencadeada por OEs pode ocorrer por:

aumento/indução de enzimas antioxidantes, resultando em efeito quimiopreventivo (ÖZKAN *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2010); aumento na geração de EROs e ERNs (efeito pró-oxidante, resultando em efeito de supressão tumoral); inibição das vias Akt e mTOR, por exemplo; alteração na expressão de NF- κ B; indução de estresse mitocondrial; inibição da DNA polimerase e clivagem da proteína poli (ADP-ribose) polimerase 1 (PARP 1) (GAUTAM; MANTHA; MITTAL, 2014) (Figura 3).

A ação de OEs modulando negativamente a expressão do fator de transcrição NF- κ B em células tumorais, contribui em várias vias apoptóticas (KUMAR *et al.*, 2008). Outro fator transcricional afetado pelo tratamento com OEs é a proteína ativadora 1 (AP-1), fundamental em processos de diferenciação, proliferação, transformação e apoptose celular (CHA *et al.*, 2010). Adicionalmente, vias de quinases MAPKs como JNK, ERK e p38, associadas estresse oxidativo, quando fosforiladas atuam no processo de apoptose celular (KI *et al.*, 2013; MARTINDALE *et al.*, 2002).

A indução de estresse mitocondrial por atividade de OEs ocorre por alteração na expressão do gene Bcl-2, o que causa despolarização da membrana e aumento de liberação de citocromo-C para o citoplasma, ativando caspases e culminando em apoptose de células tumorais (Figura 3). Além disso, OEs regulam negativamente a proteína anti-apoptótica Bcl-2 nestas células (CHA *et al.*, 2010).

Além disso, mecanismos antitumorais de óleos essenciais incluem a quimioprevenção contra a carcinogênese, via ativação do sistema antioxidante enzimático. Esta proteção contra a carcinogênese química, inclusive, é respaldada pela literatura a partir da ingestão de antioxidantes naturais (SRINIVASAN, 2014).

3.3.2 Atividade Antioxidante dos Óleos Essenciais

As reações químicas de oxidação são de extrema importância para o metabolismo de organismos aeróbios, e são responsáveis pela geração dos chamados radicais livres. Estes radicais participam dos processos celulares de produção de energia, regulação do crescimento, sinalização e síntese de biomoléculas essenciais. Porém, quando há desbalanço entre a formação e a remoção destas substâncias pelo organismo, culminando em seu acúmulo, acontece o estresse oxidativo. Portanto, estas moléculas precisam ser removidas do organismo, e isto é realizado por um sistema antioxidante endógeno muito eficiente, através de ação enzimática.

A atividade antioxidante dos OEs é outra das características mais frequentemente investigadas destas substâncias (MIGUEL *et al.*, 2010; ANTHONY *et al.*, 2012; BLOWMAN *et al.*, 2018), especialmente, por seu papel na inibição de formação de radicais livres e neutralização de danos causados pelo estresse oxidativo. Tais danos incluem alterações moleculares importantes e ocorrência de mutações em genes associados ao desenvolvimento e agravamento tanto do processo natural de envelhecimento quanto em inflamações, patologias cardiovasculares, diabetes, distúrbios neurodegenerativos e neoplasias (REUTER *et al.*, 2010; HANAHAN; WEINBERG, 2011; ANTHONY *et al.*, 2012; AMORATI *et al.*, 2013; MIMICA-DUKIC *et al.*, 2016).

Antioxidantes são substâncias capazes de prevenir, retardar ou remover danos oxidativos em uma determinada molécula alvo. A ação destas substâncias pode ocorrer de duas formas, por meio da inibição da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) ou por meio da eliminação direta de radicais livres. Caracteriza-se como um bom antioxidante aquele que mesmo em baixas concentrações reage com EROs, produzindo espécies quimicamente estáveis ou substâncias capazes de serem recicladas em novos antioxidantes (MIMICA-DUKIC *et al.*, 2016).

Dentre os mecanismos de ação destas substâncias estão: a eliminação de radicais de iniciação da cadeia oxidativa, como por exemplo os radicais aniônicos superóxido (O_2^-) e/ou hidroxila (OH^-); a ligação à íons metálicos para inibir a geração de EROs e/ou a decomposição de peróxidos lipídicos; a decomposição de peróxidos em não-radicaís, como álcoois, por exemplo; a eliminação de radicais intermediários, levando à quebra da cadeia oxidativa. Os dois primeiros mecanismos são referentes a antioxidantes preventivos, enquanto os dois últimos se referem a antioxidantes ditos primários (MIGUEL *et al.*, 2010; BREWER *et al.*, 2011).

Além dos antioxidantes endógenos, os exógenos têm grande importância para a saúde humana na manutenção do equilíbrio entre produção e remoção de radicais livres e na neutralização do estresse oxidativo. Assim, cada vez mais, há interesse na busca por antioxidantes exógenos atóxicos, especialmente se forem naturais, para substituir os antioxidantes sintéticos já utilizados e que podem ser tóxicos ao organismo humano (BREWER, 2011; AMORATI *et al.*, 2013).

Neste contexto, destaca-se o potencial antioxidante dos óleos essenciais, que são substâncias naturais já amplamente utilizadas em terapias alternativas (EDRIS, 2007; BAPTISTA-SILVA *et al.*, 2020), e que se comprovada a eficácia como

antioxidantes em neoplasias e a seguridade de uso poderiam ser utilizados na sua prevenção e tratamento. Entretanto, é imprescindível a condução de pesquisas para avaliação da toxicidade destes compostos para garantir a seguridade de sua utilização.

Dentre os OEs investigados quanto à sua atividade antioxidante, a revisão de literatura realizada por Amorati e colaboradores (2013) destaca os OEs de orégano (*Origanum vulgare* L.), tomilho (*Thymus vulgaris* L.), cravo (*Syzygium aromaticum* L.), manjerição (*Ocimum minimo* L.) e cominho preto (*Nigella sativa* L.) como bons antioxidantes quando avaliados por diferentes métodos. Além destes, Raut e Karuppayil (2014) sumarizaram estudos comprobatórios da atividade antioxidante dos OEs de *Origanum majorana*, *Tagetes filifolia*, *Bacopa monnieri*, *Curcuma longa*, *Salvia cryptantha*, *Salvia multicaulis*, *Achillea millefolium*, *Melissa officinalis*, *Melaleuca alternifolia*, *Curcuma zedoaria*; *Ocimum sp.*, *Mentha sp.*, *Coriandrum sativum*, *Allium sativum*, *Allium cepa*, *Cuminum cyminum* e *Petroselinum sativum*.

Especialmente devido ao envolvimento de radicais livres e EROs no processo de carcinogênese, muitas pesquisas partem do pressuposto que compostos com boa atividade antioxidante poderiam apresentar grande potencial antitumoral. No caso de óleos essenciais, especificamente, seus mecanismos e alvos de ação se cruzam no desempenho destas duas propriedades biológicas (GAUTAM; MANTHA; MITTAL, 2014; SRINIVASAN, 2014; RAMADAN *et al.*, 2015; SHARIFI-RAD *et al.*, 2017).

Apesar da gama de trabalhos e revisões sobre as propriedades antioxidantes e antitumorais de OEs contidos na literatura atual, é evidente a necessidade de análises críticas dos resultados obtidos através destes estudos primários experimentais; de padronização na sumarização de tais informações; bem como o esclarecimento sobre a relação entre estas propriedades dos OEs. Assim, justifica-se o desenvolvimento desta revisão.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E PERGUNTA DE PESQUISA

A presente revisão de literatura foi desenvolvida com o mesmo rigor e sistematização de uma revisão sistemática, tendo sido conduzida de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 6.2, de 2021 (HIGGINS *et al.*, 2021) e reportada conforme o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis – PRISMA checklist* (PAGE *et al.*, 2020) – contido no Anexo A, no entanto foi realizada por apenas um revisor.

A pergunta de pesquisa estabelecida foi “Qual o efeito antioxidante e antitumoral dos óleos essenciais em linhagens celulares de câncer de pulmão?”, baseando-se na estrutura PICOS (população, intervenção, comparação, desfecho/*outcome* e tipo de estudo/*study type*) para definição das informações necessárias e relevantes para a realização das buscas (RICHARDSON *et al.*, 1995, COUNSELL, 1997; HIGGINS *et al.*, 2021).

4.1.1 Definição da Estrutura PICOS

Os componentes da estrutura PICOS para a pergunta de pesquisa foram: 1) População: linhagens celulares de câncer de pulmão; 2) Intervenção: óleos essenciais; 3) Comparação: controle negativo (ausência de tratamento com óleos essenciais) e/ou positivos (outras intervenções tais como drogas antitumorais e/ou substâncias com alto poder antioxidante); 4) Desfecho: atividades antioxidante e/ou antitumoral; 5) Tipo de estudo: estudos experimentais *in vitro*.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS

Os critérios de elegibilidade dos estudos primários determinados pela pergunta de pesquisa e norteados pela estrutura PICOS encontram-se sumarizados no Quadro 2.

Foram incluídos nesta revisão sistemática os artigos disponíveis nas bases de dados científicas eletrônicas: Embase®, MEDLINE®/PubMed®, SciELO, Science Direct, Scopus® e Web of Science, publicados entre janeiro de 2005 e dezembro de

2020, redigidos em inglês ou português, referentes à estudos experimentais *in vitro* que investigaram a atividade antioxidante e/ou antitumoral de óleos essenciais.

Quadro 2 - Critérios de elegibilidade dos estudos primários.

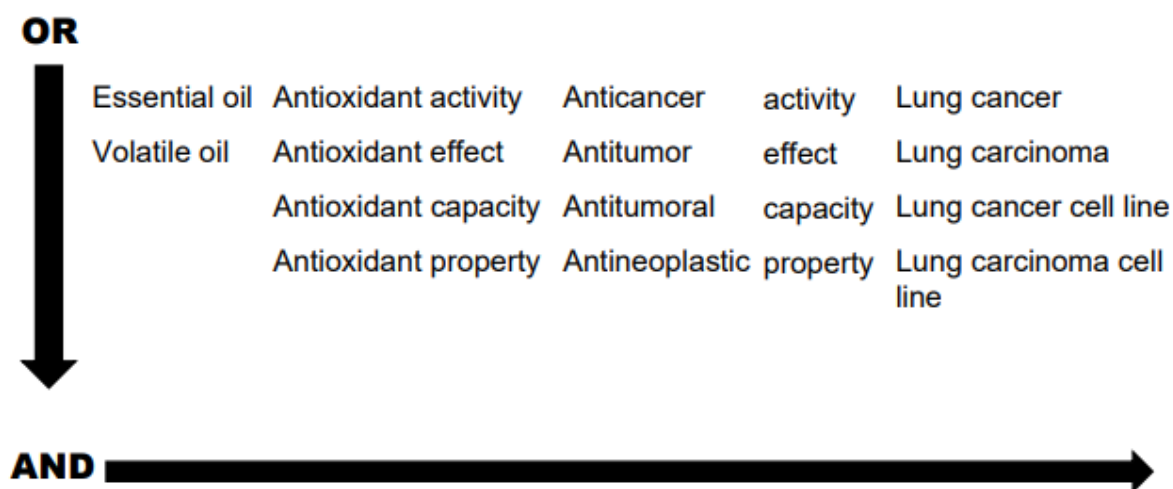
Sigla	Significado	Critérios de Inclusão
P	População	Linhagens celulares de câncer de pulmão.
I	Intervenção	Utilização de OEs para tratamento de câncer de pulmão.
C	Comparação	Controle negativo (ausência de tratamento com OEs). Controle positivo (substâncias utilizadas para o tratamento de câncer de pulmão e/ou com poder antioxidante).
O	Outcome/Desfecho	Efeito antitumoral dos OEs. Efeito antioxidante dos OEs.
S	Tipo de Estudo	Estudos experimentais <i>in vitro</i> .

Fonte: A autora.

4.3 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Foram realizadas buscas, durante o período de julho a dezembro de 2020, com estratégias individuais de combinação de descritores e operadores booleanos para cada uma das fontes de pesquisa (Figura 4).

Figura 4 - Combinação de descritores e operadores booleanos utilizados nas bases bibliográficas.



Fonte: A autora.

As bases bibliográficas utilizadas consistiram nas bases de dados científicas eletrônicas: Embase®, MEDLINE®/PubMed®, SciELO, Science Direct, Scopus® e Web of Science. E a descrição detalhada das estratégias de busca individuais para cada uma das fontes de pesquisa está sumarizada no Apêndice A.

4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS

As referências recuperadas nas buscas em cada uma das bases de dados foram importadas para o software gerenciador de referências Mendeley Desktop, onde foram organizadas por data, então removidas as duplicatas manualmente, e feita a triagem dos resultados a partir dos títulos e resumos dos trabalhos. Nesta etapa de triagem dos artigos recuperados, os títulos e resumos foram lidos e pré-avaliados já com base nos critérios de inclusão pré-definidos (Quadro 2), e foram mantidos todos àqueles em que o assunto de interesse era evidente e os que causaram dúvidas.

Os textos selecionados a partir do resumo foram então tabulados em planilha no Excel, por data, em ordem cronológica crescente, lidos na íntegra e avaliados rigorosamente em relação aos critérios de elegibilidade (Quadro 2), sendo classificados em elegíveis e inelegíveis. Para os artigos considerados inválidos para os objetivos desta revisão sistemática após leitura completa dos textos, foram registrados os motivos de sua exclusão (Apêndice B).

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Um formulário de extração de dados (Apêndice C) contendo informações relevantes sobre o estudo foi preenchido para cada texto elegível para esta revisão sistemática. Este formulário continha informações básicas dos dados bibliográficos (título, autores, ano de publicação); informações sobre o óleo essencial utilizado, especificando-se a parte da planta da qual este foi extraído, o seu composto majoritário, a concentração utilizada no tratamento das células com o óleo essencial; informações sobre o modelo (linhagem celular) utilizado; informações sobre as metodologias de aferição das atividades biológicas (antioxidante e antiproliferativa) empregadas, com identificação dos grupos controle utilizados para cada uma destas metodologias, e descrição dos desfechos (resultados) observados.

Inicialmente foi realizada uma extração piloto, para testar a funcionalidade do formulário. Somente após comprovação de sua eficácia, realizou-se a extração e a tabulação de dados para todos os artigos selecionados.

4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Uma vez que a totalidade dos estudos primários incluídos consistiu em estudos experimentais *in vitro*, nenhuma escala de avaliação pré-existente pôde ser utilizada. Por essa razão, considerou-se à criticidade empregada pelas revistas científicas para a publicação de artigos como um dos parâmetros indicativos de qualidade dos estudos primários. Além disso, aspectos como o fator de impacto e o escore de citação (*citescore*) da revista, o número de citações por ano dos artigos individualmente e a robustez dos resultados apresentados pelos autores também foram considerados.

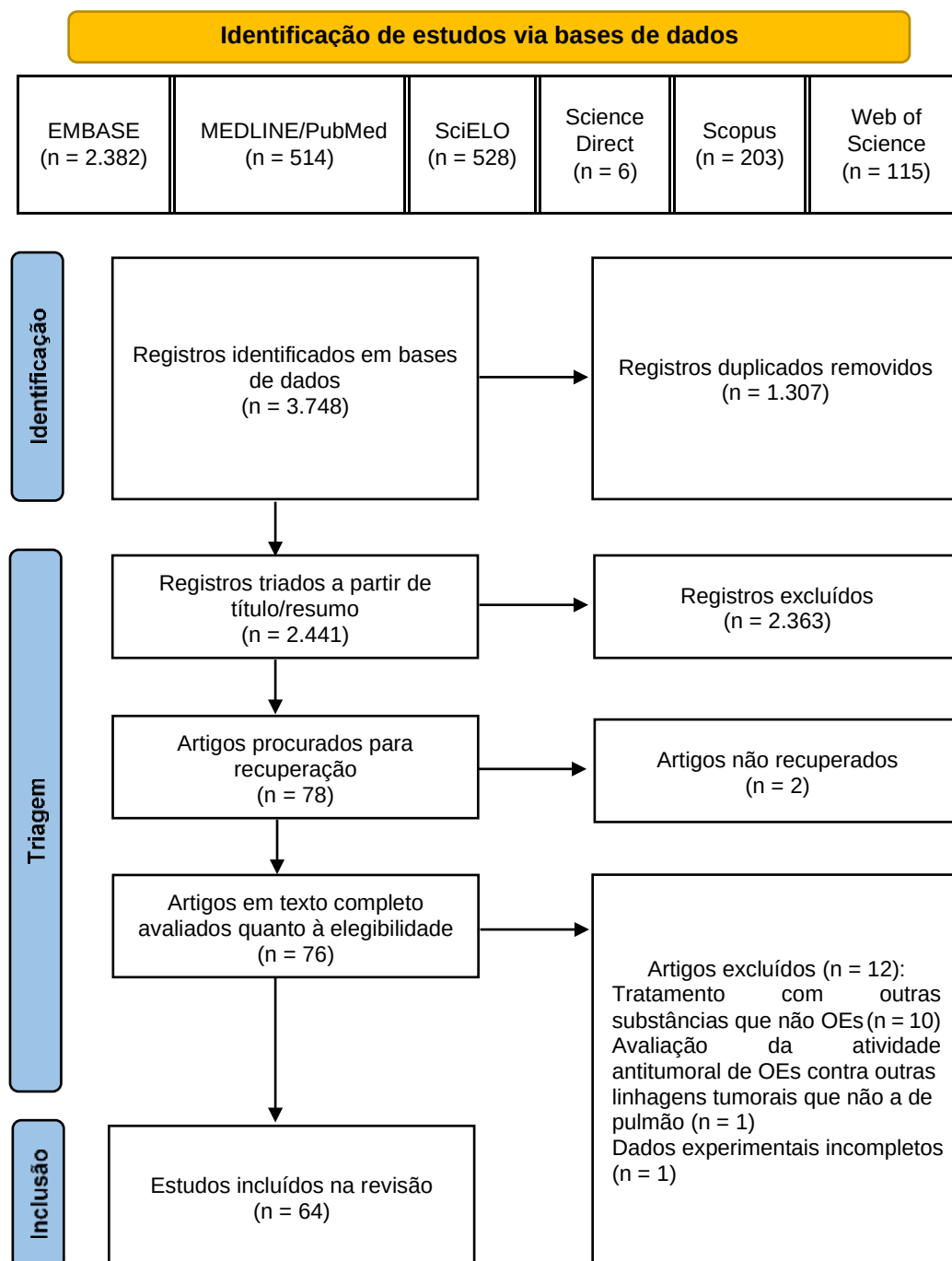
Para determinação da robustez dos resultados, foram analisados alguns pontos como a presença ou ausência de controle positivo nas metodologias executadas; a realização ou não do cálculo do IC50 ou seu equivalente; se houve corroboração dos resultados a respeito de um determinado parâmetro através de mais de uma metodologia; se houve representação dos dados em forma de gráfico e/ou tabela, evidenciando os comparadores; e se foi aplicada análise estatística dos dados. A estes fatores foram atribuídos valores (0, 0,5 ou 1) de maneira a permitir a classificação por *score* dos estudos avaliados, sendo a pontuação máxima equivalente a 5 (Apêndice D).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de identificação, inclusão e exclusão de artigos encontra-se detalhado no fluxograma a seguir (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.



Fonte: A autora.

Foram identificados 3.748 artigos a partir das buscas realizadas nas bases de dados: Embase®, MEDLINE®/PubMed®, SciELO, Science Direct, Scopus® e Web of Science. Após a remoção dos trabalhos duplicados, restaram 2.441 artigos e foi realizada a triagem a partir de títulos e resumos. Subsequentemente, foram excluídos 2.363 estudos com base nos resumos, restando 78 artigos, dos quais 76 foram recuperados e lidos na íntegra. Então, mais 12 artigos foram excluídos por não cumprirem todos os requisitos para inclusão nesta revisão, sendo algumas das razões: testagem de outros componentes e/ou extratos que não o OE da planta; aferição da atividade antitumoral do OE contra outros tipos de câncer que não o de pulmão; e dados experimentais incompletos sobre as atividades biológicas dos OEs investigados. Ao todo, 64 estudos primários foram incluídos nesta revisão sistemática.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todos os trabalhos foram publicados entre 2005 e 2020 e escritos em inglês, conforme os critérios de inclusão. Exceto por 2 estudos (CASTRO *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2018) que também incluíram experimentos *in vivo* para aferição da atividade antitumoral, todos os outros consistiram exclusivamente de experimentos *in vitro* para avaliação das atividades antioxidante e antitumoral de OEs.

5.2.1 Avaliação de Qualidade dos Estudos Incluídos

Os trabalhos selecionados e incluídos nesta revisão sistemática além de consistirem exclusivamente de estudos *in vitro*, foram considerados heterogêneos, não apresentando compatibilidade de dados que permitisse uma meta-análise.

Conforme descrito na seção de material e métodos, para avaliação da qualidade dos artigos incluídos nesta revisão, aspectos como o fator de impacto e o *cite score* da revista em que foi publicado, o número de citações dos artigos e a robustez dos resultados apresentados também foram considerados. A robustez dos resultados, expressa em *score*, foi determinada a partir de avaliação de premissas referentes a metodologia e apresentação de resultados supracitadas. O nível de qualidade das evidências foi definido e está sintetizado no Apêndice D.

Dos 64 estudos incluídos, 12 deles apresentaram pontuação máxima no *score* de robustez dos resultados (ERDOGAN *et al.*, 2013; RASHID *et al.*, 2013; RAMADAN

et al., 2015; WU *et al.*, 2016; ÖZKAN *et al.*, 2017; SCALVENZI *et al.*, 2017; DO NASCIMENTO *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2018; VASILJEVIC *et al.*, 2018; CHUNG *et al.*, 2019; FAZELIFAR *et al.*, 2020; RAD *et al.*, 2020), outros doze pontuaram 4,5 e oito estudos pontuaram 4, o que significa que 50% (n = 32) dos estudos incluídos demonstrou resultados consistentes, de acordo com os parâmetros analisados.

Cumprе ressaltar que cerca de 30% dos estudos incluídos não apresentaram robustez de resultados devido à não adoção de alguns dos critérios supracitados como a utilização de controle positivo nas metodologias, uso de mais de uma metodologia para corroboração de determinado efeito observado, representação gráfica ou tabular dos resultados de modo a permitir melhor visualização de comparadores, e realização de análise estatística comprobatória da confiabilidade nos resultados apresentados.

5.3 SÍNTESE DOS DESFECHOS OBSERVADOS NA LITERATURA INCLUÍDA

5.3.1 Óleos Essenciais com Atividade Antioxidante

5.3.1.1 Metodologias para avaliação da atividade antioxidante química dos óleos essenciais

Dentre as metodologias utilizadas pelos estudos incluídos nesta revisão para aferição da atividade antioxidante de OEs estão os ensaios: DPPH (n = 30); ABTS (n = 11); de eliminação do radical OH⁻ (n = 4); de poder antioxidante de redução do ferro – FRAP (n = 3); de co-oxidação do β-caroteno/ácido linoleico (n = 2); de capacidade de absorbância do radical oxigênio - ORAC (n = 2); e enzimático (n = 1), por exemplo. Porém, existem muitas técnicas para aferição da atividade antioxidante de compostos biológicos e químicos *in vitro*, e é importante salientar que uma única metodologia não permite identificar todos os possíveis mecanismos que caracterizam um antioxidante (RAMADAN *et al.*, 2015).

As diferenças na estimativa da capacidade antioxidante entre as metodologias resultam geralmente do grau de simplificação destas em comparação aos processos de oxidação reais (AMORATI *et al.*, 2013). Testes baseados em inibição da auto-oxidação são os mais fidedignos em relação aos processos reais de oxidação e

consistem na mensuração da auto-oxidação de um substrato (geralmente lipídio) na presença e ausência de um composto antioxidante.

Nos métodos baseados em branqueamento, um antioxidante compete com um eliminador referência de radicais livres pelo radical peroxil, e a limitação desta técnica reside na prática em se calcular a atividade antioxidante em função do tempo. O sistema de (branqueamento) co-oxidação do β -caroteno/ácido linoleico, descrito originalmente por Marco (1968), avalia capacidade de determinado composto em prevenir a oxidação do β -caroteno, contra radicais livres produzidos durante a peroxidação do ácido linoleico. Este ensaio consiste em medir o decaimento da absorbância decorrente da oxidação do β -caroteno na presença ou ausência de antioxidantes (ALVES *et al.*, 2010; AMORATI *et al.*, 2013).

Já os métodos indiretos, que têm como base a redução de radicais coloridos/íons metálicos por antioxidantes e sua detecção por alteração na coloração da solução identificada por espectrofotometria, como é o caso dos ensaios ABTS e DPPH, são limitados pela diferença química dos radicais utilizados e pela ausência de substrato oxidável e, portanto, seus resultados refletem mais a capacidade de “captura/sequestro” de radicais do que a atividade antioxidante propriamente dita (AMORATI *et al.*, 2013).

Um dos métodos colorimétricos mais utilizados é o do DPPH, descrito por Brand-Willams e colaboradores (1995), que tem como base a mensuração da capacidade de determinado composto em sequestrar o radical DPPH (2,2-difenil-1picrilhidrazila), reduzindo-o a hidrazina, o que causa alteração de coloração da solução de violeta para amarelo. Seus resultados são expressos como valor de concentração necessária para reduzir em 50% a absorbância inicial do radical DPPH (IC50). Do ponto de vista metodológico, esta técnica é considerada simples, precisa, de fácil realização e reprodução (RUFFINO *et al.*, 2007; ALVES *et al.*, 2010; AMORATI *et al.*, 2013).

Outro dos métodos bastante utilizados é o ensaio de sequestro de ABTS, descrito por Re e colaboradores (1999). Neste ensaio, a formação do radical 2,2azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (ABTS) ocorre a partir de reação de oxidação com o persulfato de potássio (poderoso oxidante) que é reduzido na presença de substâncias antioxidantes doadoras de íons hidrogênio. Geralmente o trolox é utilizado como controle positivo (TIVERON, 2010).

Existe, porém, a diferença entre mensuração da atividade antioxidante química, conforme as metodologias descritas, e da biológica. A atividade antioxidante química se dá por ação de compostos naturais como fenilpropanóides, flavonóides, compostos aromáticos, tocoferóis, alguns minerais e vitaminas (C e E, por exemplo), ou de compostos sintéticos como o butil-hidroxi-tuoleno (BHT) e o terc-butil-hidroquinona (TBHQ), por exemplo. Já os antioxidantes biológicos incluem diversas enzimas como a glucose oxidase, glutathione peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalases (CAT) (MESSIAS, 2009). Sendo assim, antioxidantes testados pelos métodos químicos não necessariamente apresentam atividades em sistemas biológicos e modelos *in vivo*, por exemplo.

5.3.1.2 Resultados da atividade antioxidante dos OEs *in vitro*

Conforme exposto na Quadro 3, dos 31 artigos que avaliaram a capacidade antioxidante química de OEs, 13 apresentaram resultados de OEs com forte atividade antioxidante (BOURGOU *et al.*, 2010; ÖZKAN *et al.*, 2010; FARAG *et al.*, 2013; RASHID *et al.*, 2013; LONE *et al.*, 2014; JIANGSEUBCHATVEERA *et al.*, 2015; RAMADAN *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2015; GUERRINI *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2017; ZARDI-BERGAOUI *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2020; YIN *et al.*, 2019); 5 observaram OEs com atividade moderada (CHUANGBUNYAT *et al.*, 2011; DAR *et al.*, 2011; HU *et al.*, 2012; SUN *et al.*, 2014; DO NASCIMENTO *et al.*, 2018) e 13 descreveram OEs com fraca atividade antioxidante (FARAG *et al.*, 2009; KEAWSAARD *et al.*, 2012; SANSEERA *et al.*, 2012; DE ALENCAR *et al.*, 2015; SPAGNOLETTI *et al.*, 2016; TARDUGNO *et al.*, 2016; ELSHARKAWY *et al.*, 2017; SCALVENZI *et al.*, 2017; TIAN *et al.*, 2018; VASILJEVIC *et al.*, 2018; FAZELIFAR *et al.*, 2020; RAD *et al.*, 2020; SOKMEN *et al.*, 2020).

Quadro 3 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antioxidante de OEs (n = 31).

(continua)

Referência	Óleo Essencial		Atividade Antioxidante		
	Espécie	Órgão vegetal	Metodologia	Controles	Resultados
Chen <i>et al.</i> , 2020	<i>Perilla frutescens</i>	Folhas	DPPH	Solvente	Forte atividade do OE extraído por UP-MAHD (IC50 = 2,60 µL/ml).
Yin <i>et al.</i> , 2019	<i>Myric rubra</i>	Folhas	DPPH e ORAC	Trolox	Atividade forte do OE (IC50 = 0.0576 mg/ml), comparada ao Trolox (IC50 = 0.0222 mg/ml), pelo método DPPH, e pelo método ORAC (1,32 mmol TE/g).
Yang <i>et al.</i> , 2017	<i>Citrus sinensis</i>	Casca	DPPH e ABTS	Solvente	Atividade forte do OE com valores de IC50 = 2,19 ± 0,20 mg/ml (DPPH) e IC50 = 2,00 ± 0,19 mg/ml (ABTS).
Zardi-Bergaoui <i>et al.</i> , 2017	<i>Beta vulgaris maritima</i>	Partes aéreas	DPPH, ABTS, FRAP e ensaios de catalase e paraoxonase	BHT	Atividade forte do OE (IC50 = 0,055 ± 0,006 mg/ml), comparado ao BHT (IC50 = 0,018 ± 0,010 mg/ml) por DPPH. Atividade significativa da enzima catalase (OE = 524,447 ± 2,58 u/mg de proteína) comparado a vitamina C (747,384 ± 0,016). Atividade interessante do OE (55 ± 1,5 µM/min/L), comparável ao ácido ascórbico (55 ± 0,2 µM/min/L), no teste da paraoxonase.
Guerrini <i>et al.</i> , 2016	<i>Hedyosmum sprucei</i>	Partes aéreas antes da floração	DPPH; bioautografia por cromatografia em camada delgada de alto desempenho (HPTLC)	Timol	Atividade forte do OE (IC50 = 230 ± 10 µg/ml), comparado ao timol (IC50 = 318 ± 7 µg/ml), pelo método DPPH.
Xu <i>et al.</i> , 2016	<i>Curcumae Rhizoma</i> (CR), <i>Sparganii Rhizoma</i> (SR) e <i>Curcumae Rhizoma–Sparganii Rhizoma</i> (HP)	Rizomas	DPPH	Ácido ascórbico	Atividade forte da combinação dos OEs (IC50 = 0,59 ± 0,04 mg/ml), e moderada do OE-CR (IC50 = 1,39 ± 0,06 mg/ml), comparados à vitamina C (IC50 = 0,07 mg/ml).

Quadro 4 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antioxidante de OEs (n = 31).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial		Atividade Antioxidante		
	Espécie	Órgão vegetal	Metodologia	Controles	Resultados
Jiangseubchatveera <i>et al.</i> , 2015	<i>Graptophyllum pictum</i>	Folhas	ABTS	Trolox e ácido ascórbico	Atividade forte do OE equivalente ao trolox(0,16mM/mg) e ao ácido ascórbico (0,17 mM/mg).
Ramadan <i>et al.</i> , 2015	<i>Thymus vulgaris</i> (tomilho), <i>Juniperus communis</i> (junípero) e <i>Syzygium aromaticum</i> (cravo-daíndia)	Folhas (tomilho), frutas (junípero) e botões (cravo-daíndia)	DPPH e ensaio de eliminação de β -carotenolinoleato	Solvente e TBHQ	Atividade forte dos OEs em todas as concentrações (20-80 μ g/ml), comparados ao TBHQ. Especialmente à 80 μ g/ml, a inibição do DPPH foi de 93,24% (cravo), 90,12% (tomilho) e 85,63% (junípero). E no ensaio do β -caroteno, a inibição foi de 91,23% (cravo), 84,61% (tomilho) e 80,51% (junípero).
Lone <i>et al.</i> , 2014	<i>Senecio graciliflorus</i>	Flores, folhas, caules e raízes	DPPH e ensaio de eliminação de OH	Ácido ascórbico	Atividade forte dos OE-flor (IC ₅₀ = 21,6 $\pm$ 0,6 μ g/ml), OE-raiz (IC ₅₀ = 24,2 $\pm$ 0,8 μ g/ml), OE-folha (IC ₅₀ = 24,8 $\pm$ 0,7 μ g/ml), e OEcaule (IC ₅₀ = 27,7 $\pm$ 1,0 μ g/ml), comparados a vitamina C (IC ₅₀ = 14,3 $\pm$ 0,3 μ g/ml) por DPPH. E maior efeito de eliminação de OH pelo OE-flor (IC ₅₀ = 26 $\pm$ 1,0 μ g/ml) comparado à vitamina C (IC ₅₀ = 20 $\pm$ 0,7 μ g/ml).

Quadro 5 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antioxidante de OEs (n = 31).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial		Atividade Antioxidante		
	Espécie	Órgão vegetal	Metodologia	Controles	Resultados
Farag <i>et al.</i> , 2013	<i>Magnolia grandiflora</i> (OE-MG) e <i>Magnolia virginiana</i> (OEMV)	Flores	DPPH	Vitamina E	Atividade forte do OE-MV ($34,3 \pm 4,6\%$) e fraca do OE-MG ($17,3 \pm 7,0\%$) na inibição de DPPH, comparados à vitamina E ($68,5 \pm 1,5\%$).
Rashid <i>et al.</i> , 2013	<i>Artemisia indica</i>	Partes aéreas	DPPH e ensaio de eliminação de OH	Ácido ascórbico	Atividade forte do OE na inibição de DPPH e de OH, em todas as concentrações ($> 50\%$), com $IC_{50} = 19,6 \mu\text{g/ml}$ (DPPH) e próximo a $40 \mu\text{g/ml}$ (OH).
Bourgou <i>et al.</i> , 2010	<i>Nigella Sativa</i>	Sementes	Método de oxidação do DCFH-DA	Quercetina	Atividade forte do OE ($IC_{50} = 1,0 \mu\text{g/ml}$), comparado à quercetina ($IC_{50} = 0,1 \mu\text{M}$ ou $0,04 \mu\text{g/ml}$).
Ozkan <i>et al.</i> , 2010	<i>Salvia pisdica</i> selvagem (OE-S) e cultivada (OE-C)	Partes aéreas	DPPH, ensaio de eliminação de OH, ensaio de inibição do ácido linoleico, FRAP	Ácido ascórbico, BHT e vitamina E	Atividade forte dos OEs da forma cultivada ($EC_{50} = 7,83 \pm 0,93 \mu\text{g/ml}$) e da forma selvagem ($EC_{50} = 9,13 \pm 0,65 \mu\text{g/ml}$), comparados ao BHT ($EC_{50} = 18,35 \pm 1,27 \mu\text{g/ml}$) por DPPH. Atividade forte dos OEs (OEC = $13,01 \pm 1,35 \mu\text{g/ml}$ e OES = $15,99 \pm 0,95 \mu\text{g/ml}$) na eliminação de OH, comparado aos controles (12 a $51 \mu\text{g/ml}$). Atividade moderada dos OEs ($63,20 \pm 1,51 \%$ do OE-C e $72,65 \pm 2,12 \%$ do OE-S) na inibição da oxidação do ácido linoléico, comparado aos controles (93,95 a $96,16 \%$). Atividade moderada (OEC = $96,87 \pm 3,15 \mu\text{g/ml}$ e OES = $100,99 \pm 3,00 \mu\text{g/ml}$), comparados aos controles (51 a $61 \mu\text{g/ml}$), por FRAP.

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antioxidante de OEs (n = 31).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial		Atividade Antioxidante		
	Espécie	Órgão vegetal	Metodologia	Controles	Resultados
Do Nascimento <i>et al.</i> , 2018	<i>Psidium guineense</i>	Folhas	DPPH, ABTS e MDA (<i>in vivo</i>)	BHT	Atividade moderada do OE (IC ₅₀ = 63,08 µg/ml) pelo método DPPH e fraca por ABTS (IC ₅₀ ≥ 780,13 µg/ml).
Sun <i>et al.</i> , 2014	<i>Mentha piperita</i>	Folhas	DPPH, FRAP, ensaio de eliminação de OH, atividade antioxidante total	BHT e ácido ascórbico	Atividade moderada do OE, com inibição do DPPH entre 36,81% e 79,85%, comparado ao BHT (82,36% a 93,85%); valores de absorbância do OE entre 0,37 e 0,49, comparado ao BHT (0,35 a 0,60) por FRAP; eliminação de cerca de 50% de OH à 1 mg/ml de OE; e atividade antioxidante total equivalente a 55% da atividade do ácido ascórbico.
Hu <i>et al.</i> , 2012	<i>Acanthopanax leucorrhizus</i>	Folhas	DPPH	Solvente	Atividade moderada do OE (IC ₅₀ = 15,8 ± 0,3 µg/ml).
Chuangbunyat <i>et al.</i> , 2011	<i>Lepisanthes rubiginosa</i>	Flores e frutos	ABTS	Trolox	Atividade moderada do OE-flores (25.4%) e fraca do OE-frutos (6.4%) na inibição de ABTS.
Dar <i>et al.</i> , 2011	<i>Cymbopogon jawarancusa</i>	Partes aéreas	DPPH	Ácido ascórbico	Atividade moderada do OE (IC ₅₀ = 48,9 µg/ml) pelo método DPPH.
Fazelifar <i>et al.</i> , 2020	<i>Arachis hypogaea</i>	Semente	ABTS e DPPH	Glutaciona	Atividade fraca do OE tanto pelo método DPPH (IC ₅₀ = 208.51 µg/ml), quanto pelo método ABTS (IC ₅₀ = 270.42 µg/ml).
Rad <i>et al.</i> , 2020	<i>Citrus lemon</i>	Casca	ABTS e DPPH	Glutaciona	Atividade fraca do OE por ambos os métodos, ABTS (IC ₅₀ = 180 µg/ml) e DPPH (IC ₅₀ = 230 µg/ml).
Sokmen <i>et al.</i> , 2020	<i>Origanum minutiflorum</i>	Folhas	DPPH e método de oxidação do βcaroteno/ácido linoléico	BHT e solvente	Atividade fraca do OE (IC ₅₀ = 310 ± 4,2 µg/ml), comparado ao BHT (IC ₅₀ = 19.8 ± 0.5 µg/ml), pelo método DPPH. Atividade moderada do OE (64,5% de supressão) pelo método de oxidação do βcaroteno/ácido linoléico.

Quadro 7 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antioxidante de OEs (n = 31).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial		Atividade Antioxidante		
	Espécie	Órgão vegetal	Metodologia	Controles	Resultados
Tian <i>et al.</i> , 2018	<i>Zingiber striolatum</i>	Rizomas	DPPH e ABTS	Ácido ascórbico e BHT	Atividade fraca do OE (IC ₅₀ = 3421,81 ± 18,32 µg/ml) comparado ao ácido ascórbico (IC ₅₀ = 0,98 ± 0,18 µg/ml) e ao BHT (IC ₅₀ = 12,62 ± 1,31 µg/ml) pelo método DPPH; e pelo método ABTS (IC ₅₀ = 960,87 ± 16,23 µg/ml comparado ao ácido ascórbico (1,21 ± 0,21 µg/ml) e ao BHT (5,43 ± 0,86 µg/ml).
Vasilijevic <i>et al.</i> , 2018	<i>Juniperus communis</i> var. <i>saxatilis</i>	Sementes	DPPH e TBA	BHT; rutina e quercetina	Atividade fraca do OE por DPPH (IC ₅₀ = 1,88 mg/ml ou 1880 µg/ml), e por TBA (IC ₅₀ = 2,44 mg/ml ou 2440 µg/ml).
Elsharkawy <i>et al.</i> , 2017	<i>Thuja orientalis</i> (da Arábia Saudita e do Egito)	Partes aéreas floridas e folhas	DPPH e ABTS	Solvente	Atividade fraca de ambos os OEs (OE saudita = 283,52 µM trolox/100 g dw e OE egípcio = 188,99 µM trolox/100 g dw) por DPPH, e por ABTS (OE saudita = 110 ± 3,41 µM trolox/100 g dw e OE egípcio = 75 ± 0,68 µM trolox/100 g dw).
Scalvenzi <i>et al.</i> , 2017	<i>Myrcia splendens</i>	Folhas	DPPH e ensaio bioautográfico DPPH-HPTLC	Solvente e vitamina E	Atividade fraca do OE (IC ₅₀ = 43.537±15 µg/ml), comparado à vitamina E (IC ₅₀ = 7,8 ± 0,5 µg/ml) pelo método DPPH.
Spagnoletti <i>et al.</i> , 2016	<i>Coridothymus capitatus</i> , <i>Mentha suaveolens</i> , <i>Origanum hirtum</i> e <i>Rosmarinus officinalis</i>	Não informado.	DPPH, ABTS e ensaio bioautográfico HPTLC	Trolox e timol	Fraca atividade dos OEs por DPPH (IC ₅₀ de 694 a 4900 µg/ml). Pelo ensaio ABTS, OE de <i>C. capitatus</i> apresentou forte atividade (IC ₅₀ = 17 ± 1.3 µg/ml), OEs de <i>O. hirtum</i> e de <i>R. officinalis</i> tiveram efeito moderado (IC ₅₀ = 32 ± 2.4 µg/ml e 42 ± 2.0 µg/ml) e <i>M. suaveolens</i> fraco (IC ₅₀ = 455 ± 19.3 µg/ml).

Quadro 8 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antioxidante de OEs (n = 31).

(conclusão)

Referência	Óleo Essencial		Atividade Antioxidante		
	Espécie	Órgão vegetal	Metodologia	Controles	Resultados
Tardugno <i>et al.</i> , 2016	<i>Cedrelopsis grevei</i>	Casca	DPPH e ABTS	Trolox	Atividade fraca do OE tanto na inibição do DPPH ($4,65 \pm 0,03\%$), quanto do ABTS ($19,41 \pm 1,22\%$).
De Alencar <i>et al.</i> , 2015	<i>Anaxagorea brevipes</i>	Folhas	Ensaio autográfico de TLC para eliminação de DPPH e ORAC-FL	Solvente	Atividade fraca do OE ($517,04 \mu\text{mol TE/g}$) pelo método ORAC-FL.
Keawsa-ard <i>et al.</i> , 2012	<i>Solanum spirale</i>	Folhas	DPPH	Trolox e ácido ascórbico	Atividade fraca: $\text{IC}_{50} = 41,89 \text{ mg/ml}$.
Sanseera <i>et al.</i> , 2012	<i>Cleidion javanicum</i>	Folhas	DPPH	Trolox	Atividade fraca do OE ($\text{IC}_{50} = 27,05 \text{ mg/ml}$ ou $27050 \mu\text{g/ml}$) comparado ao trolox ($0,08 \text{ mg/ml}$ ou $80 \mu\text{g/ml}$).
Farag <i>et al.</i> , 2009	<i>Asimina triloba</i>	Folhas	DPPH	Solvente e Vitamina E	Atividade fraca do OE ($\text{IC}_{50} = 82 \text{ mg/ml}$), comparado à vitamina E ($\text{IC}_{50} = 1,2 \text{ mg/ml}$).

Fonte: A autora.

Legenda: ABTS: 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolin 6-ácido sulfônico; BHT: Hidroxitolueno butilado ou di-terc-butil metil fenol; DCFH-DA: diclorofluoresceína diacetato; DPPH: 1,1-difenil-2-picrilhidrazila; FRAP: (*Ferric Reducing Antioxidant Power*) poder antioxidante de redução do ferro; HPTLC: bioautografia por cromatografia em camada delgada de alto desempenho; MDA: malondialdeído; OE: Óleo essencial; OH: Radical hidroxila; ORAC: (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*) capacidade de absorção do radical oxigênio; TBA: ácido tiobarbitúrico; TBHQ: Terc-butil-hidroquinona; UP-MAHD: hidrodestilação assistida por microondas após pré-tratamento de ultrassom.

Os óleos essenciais que apresentaram forte efeito antioxidante foram os de: *Artemisia indica*, *Beta vulgaris*, *Citrus sinensis*, a combinação dos OEs de *Curcuma rhizoma* e de *Sparganii rhizoma*, *Graptophyllum pictum*, *Hedyosmum sprucei*, *Juniperus communis*, *Magnolia grandiflora*, *Myric rubra*, *Nigella sativa*, *Perilla frutescens*, *Salvia pisidica* (de plantas selvagem e cultivada), *Senecio graciflorus* (das flores, folhas, caules e raízes), *Syzygium aromaticum* e *Thymus vulgaris*, conforme ilustrado no Quadro 4.

Quadro 4 - Caracterização dos óleos essenciais com efeito antioxidante.

Óleo Essencial	Origem	Composto majoritário	Referência
<i>Artemisia indica</i>	Partes aéreas	Artemisia-cetona	Rashid <i>et al.</i> , 2013
<i>Beta vulgaris</i>	Partes aéreas	γ -irona	Zardi-Bergaoui <i>et al.</i> , 2017
<i>Citrus sinensis</i>	Casca	Limoneno	Yang <i>et al.</i> , 2017
<i>Curcumae rhizoma-Sparganii rhizoma</i>	Rizomas	Curzerenona	Xu <i>et al.</i> , 2016
<i>Graptophyllum pictum</i>	Folhas	Fitol	Jiangseubchatveera <i>et al.</i> , 2015
<i>Hedysmum sprucei</i>	Partes aéreas	Germacreno D	Guerrini <i>et al.</i> , 2016
<i>Juniperus communis</i>	Frutos	α -pineno	Ramadan <i>et al.</i> , 2015
<i>Magnolia virginiana</i>	Flores	2-feniletanol	Farag <i>et al.</i> , 2013
<i>Myric rubra</i>	Folhas	α -humuleno	Yin <i>et al.</i> , 2019
<i>Nigella sativa</i>	Sementes	p-cimeno	Bourgou <i>et al.</i> , 2010
<i>Perilla frutescens</i>	Folhas	Perila-cetona	Chen <i>et al.</i> , 2020
<i>Salvia pisidica</i> (cultivada)	Partes Aéreas	Cânfora	Ozkan <i>et al.</i> , 2010
<i>Salvia pisidica</i> (selvagem)	Partes Aéreas	Cânfora	Ozkan <i>et al.</i> , 2010
<i>Senecio graciflorus</i>	Flores	α -pineno	Lone <i>et al.</i> , 2014
<i>Senecio graciflorus</i>	Folhas	cis-ocimeno	Lone <i>et al.</i> , 2014
<i>Senecio graciflorus</i>	Caule	cis-ocimeno	Lone <i>et al.</i> , 2014
<i>Senecio graciflorus</i>	Raízes	α -pineno	Lone <i>et al.</i> , 2014
<i>Syzygium aromaticum</i>	Botões	Eugenol	Ramadan <i>et al.</i> , 2015
<i>Thymus vulgaris</i>	Folhas	Timol	Ramadan <i>et al.</i> , 2015

Fonte: A autora.

Dentre os estudos incluídos que descreveram forte atividade antioxidante, destacam-se aqueles que empregaram mais de uma metodologia para corroboração de resultados (BOURGOU *et al.*, 2010; ÖZKAN *et al.*, 2010; RASHID *et al.*, 2013; LONE *et al.*, 2014; RAMADAN *et al.*, 2015; GUERRINI *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2017; ZARDI-BERGAOUI *et al.*, 2017; YIN *et al.*, 2019) (Quadro 3).

Entretanto, devido às diferenças metodológicas, estruturais e de função dos compostos antioxidantes testados e uso de compostos distintos como controle positivo nas técnicas utilizadas, não existe padronização dos resultados demonstrados pelos artigos em questão e a comparação de valores numéricos se torna inviável,

dificultando a classificação dos compostos em fortes, moderados e fracos antioxidantes.

Visando a classificação dos OEs elencados nesta revisão quanto a atividade antioxidante fraca, moderada ou forte, os valores de IC50 e seus equivalentes (como a % de inibição de radicais e equivalência ao trolox, por exemplo) foram comparados aos valores obtidos para o ácido ascórbico e/ou outros antioxidantes de referência como a vitamina E, seu análogo sintético trolox, o BHT (butil-hidroxil-tolueno), o TBHQ (terc-butil-hidroquinona), e a quercetina, por exemplo.

A vitamina C (ácido ascórbico) e seus derivados são substâncias removedoras de oxigênio de alto poder redutor, podem atuar de maneira sinérgica na regeneração de antioxidantes primários (MESSIAS, 2009) e consistiram na substância de referência mais utilizada nos estudos de avaliação da atividade antioxidante de OEs incluídos (ÖZKAN *et al.*, 2010; DAR *et al.*, 2011; KEAWSA-ARD *et al.*, 2012; RASHID *et al.*, 2013; LONE *et al.*, 2014; SUN *et al.*, 2014; JIANGSEUBCHATVEERA *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2015; TIAN *et al.*, 2018). O BHT também foi amplamente utilizado como controle positivo nestes estudos (ÖZKAN *et al.*, 2010; SUN *et al.*, 2014; ZARDI-BERGAOUI *et al.*, 2017; VASILJEVIC *et al.*, 2018; DO NASCIEMENTO *et al.*, 2018; TIAN *et al.*, 2018; SOKMEN *et al.*, 2020), seguido pelo trolox (CHUANGBUNYAT *et al.*, 2011; KEAWSA-ARD *et al.*, 2012; SANSEERA *et al.*, 2012; JIANGSEUBCHATVEERA *et al.*, 2015; TARDUGNO *et al.*, 2016; YIN *et al.*, 2019).

5.3.1.3 Mecanismos de ação antioxidante de óleos essenciais

A atividade antioxidante de compostos naturais, como é o caso dos OEs, é frequentemente relacionada à citoproteção (RAMADAN *et al.*, 2015). Esta propriedade confere aos OEs a capacidade de diminuir o metabolismo celular, interromper a superprodução mitocondrial e combater o estresse oxidativo (MIGUEL *et al.*, 2010; BREWER *et al.*, 2011; RAUT; KARUPPAYIL, 2014).

Os mecanismos de ação envolvidos no desempenho deste efeito incluem a inibição/redução nos níveis de EROs e ERNs intracelulares e o aumento dos níveis e atividade dos antioxidantes endógenos como as enzimas antioxidantes glutathione peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), por exemplo (MIGUEL *et al.*, 2010).

Conforme descrito na literatura, a redução dos níveis intracelulares de EROs por tratamento com OEs pode ocorrer por eliminação e destruição de radicais de iniciação e/ ou intermediários da cadeia oxidativa, levando à sua quebra (BARRA *et al.*, 2010; DANDLEN *et al.*, 2010; EDZIRI *et al.*, 2010; FIRUZI *et al.*, 2010; HALOUI *et al.*, 2010; JIA *et al.*, 2010; MARTINO *et al.*, 2010; MIGUEL *et al.*, 2010; PATIL *et al.*, 2010; SAEI-DEHKORDI *et al.*, 2010; SINGH *et al.*, 2010^A; SINGH *et al.*, 2010^B); por prevenção da geração de EROs por inativação de íons metálicos (GHOLIVAND *et al.*, 2010; GOURINE *et al.*, 2010^A; GOURINE *et al.*, 2010^B; MIGUEL *et al.*, 2010; POLITEO *et al.*, 2010); e/ou por inibição da peroxidação lipídica (AHMADI *et al.*, 2010; DANDLEN *et al.*, 2010; GOZE *et al.*, 2010; JOSHI *et al.*, 2010; KULISICBILUSIC *et al.*, 2010; MIGUEL *et al.*, 2010; PATIL *et al.*, 2010; SUANARUNSAWAT *et al.*, 2010; VIUDA-MARTOS *et al.*, 2010; WEI *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2010).

As enzimas antioxidantes atuam através de mecanismos preventivos ao estresse oxidativo, impedindo e/ou controlando a formação de radicais livres e espécies não-radicais. As SODs constituem a primeira linha de defesa antioxidante contra EROs. Estas metalo-enzimas catalizam a dismutação do radical superóxido O_2^- gerando moléculas de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e íons oxigênio (O_2), modulando os níveis intracelulares destas moléculas. Por agirem sobre radicais O_2^- , reduzem a formação de radicais hidroxil $OH^\cdot$. A CAT, enzima dependente de ferro (Fe^{2+}), é a principal responsável por eliminar radicais H_2O_2 produzidos em excesso durante os processos de respiração celular e β -oxidação de ácidos graxos, ao convertê-lo em água (H_2O) e oxigênio molecular (O_2). E a GPx é dependente de selênio (Se) e, além de reduzir H_2O_2 , pode atuar na remoção de hidroperóxidos orgânicos ($ROOH^\cdot$) e peroxinitrito ($ONOO^\cdot$) (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; BARBOSA *et al.*, 2010; BARBOSA *et al.*, 2014; VIZZOTTO, 2017).

Em relação aos mecanismos envolvidos na propriedade antioxidante desempenhada pelos OEs investigados (Quadro 5), apesar de nenhum dos autores aprofundar-se em descrevê-los, é possível inferir a partir das metodologias empregadas para aferição desta atividade biológica.

Quadro 5 - Possíveis mecanismos antioxidantes desempenhados pelos OEs elencados nesta revisão.

Óleo Essencial	Possíveis mecanismos de ação antioxidante (inferidos a partir das metodologias utilizadas)
<i>Artemisia indica</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Beta vulgaris</i>	Por eliminação de EROs. Por prevenção da produção de EROs através da inativação de íons metálicos. Por aumento do sistema enzimático de defesa antioxidante.
<i>Citrus sinensis</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Curcumae rhizoma-Sparganii rhizoma</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Graptophyllum pictum</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Hedysmum sprucei</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Juniperus communis</i>	Por sequestro e eliminação de EROs. Por inibição da peroxidação lipídica.
<i>Magnolia virginiana</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Myric rubra</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Nigella sativa</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Perilla frutescens</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Salvia pisdica</i> (cultivada)	Por sequestro, eliminação e prevenção de geração de EROs. Por inibição da peroxidação lipídica.
<i>Salvia pisdica</i> (selvagem)	Por sequestro, eliminação e prevenção de geração de EROs. Por inibição da peroxidação lipídica.
<i>Senecio graciflorus</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Senecio graciflorus</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Senecio graciflorus</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Senecio graciflorus</i>	Por sequestro e eliminação de EROs.
<i>Syzygium aromaticum</i>	Por sequestro e eliminação de EROs. Por inibição da peroxidação lipídica.
<i>Thymus vulgaris</i>	Por sequestro e eliminação de EROs. Por inibição da peroxidação lipídica.

Fonte: A autora.

Por exemplo, no estudo realizado por Zardi-Bergaoui e colaboradores (2017) é possível observar que o OE de *Beta vulgaris maritima* foi efetivo tanto por metodologias indiretas como o DPPH e o ABTS, como em ensaio FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*) e enzimático (CAT), sugerindo ação por eliminação de

EROs, prevenção de sua produção por inativação de íons metálicos, e por aumento do sistema enzimático de defesa antioxidante.

Os OEs de *Thymus vulgaris*, *Juniperus communis* e *Syzygium aromaticum*, demonstraram forte atividade pelos métodos DPPH e de eliminação de β -caroteno-linoleato, indicando possível mecanismo de ação por sequestro e eliminação de EROs e por inibição da peroxidação lipídica (RAMADAN *et al.*, 2015).

Já os OEs derivados de plantas selvagens e cultivadas de *Salvia pisidica* tiveram seu efeito comprovado por ensaios de DPPH, eliminação de OH, inibição de β -caroteno-ácido linoleico e FRAP, sugerindo atividade antioxidante através de sequestro, eliminação e prevenção de geração de EROs e por inibição da peroxidação de lipídios (ÖZKAN *et al.*, 2010).

Os demais OEs (de *Artemisia indica*, *Citrus sinensis*, *Curcuma Rhizoma*–*Sparganii Rhizoma*, *Graptophyllum pictum*, *Hedyosmum sprucei*, *Magnolia virginiana*, *Myric rubra*, *Nigella Sativa*, *Perilla frutescens*, *Senecio graciliflorus*) detentores de forte atividade antioxidante, investigados através dos métodos DPPH, ABTS, ORAC, eliminação de OH, entre outros, provavelmente desempenham tal atividade por meio de sequestro e eliminação de espécies reativas, causando quebra na cadeia oxidativa (BOURGOU *et al.*, 2010; FARAG *et al.*, 2013; RASHID *et al.*, 2013; LONE *et al.*, 2014; JIANGSEUBCHATVEERA *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2015; GUERRINI *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2020; YIN *et al.*, 2019).

Conforme evidências contidas na literatura mundial, as EROs e o estresse oxidativo causado por elas são determinantes no processo de carcinogênese por levarem a peroxidação lipídica, danos a biomoléculas e ao DNA e a mutações genéticas, além de interferirem nos processos de proliferação celular, angiogênese e metástase tumoral (STORZ *et al.*, 2005; REUTER *et al.*, 2010; HANAHAN; WEINBERG, 2011; ANTHONY *et al.*, 2012). Dessa forma, substâncias antioxidantes vêm sendo amplamente investigadas em relação à sua capacidade quimiopreventiva contra cânceres (MIGUEL *et al.*, 2010; AMORATI *et al.*, 2013; RAUT; KARUPPAYIL, 2014; SRINIVASAN, 2014; SUN *et al.*, 2014; RAMADAN *et al.*, 2015; CHUNG *et al.*, 2019).

5.3.2 Óleos Essenciais com Potencial Antitumoral

5.3.2.1 Linhagens celulares modelo para avaliação da atividade antitumoral

Dentre os estudos incluídos, 50 utilizaram a linhagem de adenocarcinoma pulmonar A549 como modelo para aferição do efeito antitumoral do óleo essencial investigado. Além desta, outras linhagens de adenocarcinoma, carcinoma de pulmão de células grandes, carcinoma pulmonar de células escamosas, carcinoma bronquioalveolar, de carcinomas de pulmão de pequenas células e linhagens resistentes a drogas também foram utilizadas, conforme o quadro abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 - Linhagens tumorais de câncer de pulmão utilizadas como modelo nos estudos incluídos.

Linhagem celular	Características	N
A549	Células epiteliais de carcinoma de pulmão.	50
NCI-H187	Células de CPPC clássico, derivadas de derrame pleural.	6
H1299	Células epiteliais de CPNPC, derivadas de metástase no linfonodo.	5
NCI-H460	Células epiteliais de CPCG, derivadas de derrame pleural.	4
H1299 – R	Células epiteliais de CPNPC, derivadas de linfonodo, resistentes a drogas.	2
NCI-H23	Células epiteliais de adenocarcinoma (CPNPC).	2
SPC-A1	Células de adenocarcinoma (CPNPC).	2
NCI-H358	Células epiteliais de carcinoma bronquioalveolar (CPNPC), derivadas de sítio metastático no alvéolo.	1
NCI-H446	Células epiteliais de carcinoma (CPPC), derivadas de derrame pleural.	1
NCI-H1975	Células epiteliais de adenocarcinoma (CPNPC).	1
HOP-62	Células de adenocarcinoma (CPNPC).	1
NCI-226	Células epiteliais de CPCE, derivadas de derrame pleural.	1

Fonte: A autora.

Legenda: **CPPC**: câncer de pulmão de pequenas células; **CPNPC**: câncer de pulmão de não pequenas células; **CPCG**: câncer de pulmão de células grandes; **CPCE**: câncer de pulmão de células escamosas.

A linhagem A549 consiste em células epiteliais aderentes de adenocarcinoma pulmonar humano, inicialmente desenvolvida a partir de tecido pulmonar tumoral de um homem caucasiano de 58 anos (GIARD *et al.*, 1973; ATCC, 2020). Estas células alveolares basais podem sintetizar lecitina e contêm altos níveis de ácidos graxos

insaturados, essenciais na manutenção dos fosfolipídios de membrana (SHAPIRO *et al.*, 1978). Fazem parte dos CPNPC, e são amplamente utilizadas como modelo em pesquisas sobre o câncer de pulmão e no desenvolvimento e testagem de fármacos para o seu tratamento, tanto em ensaios *in vitro* quanto *in vivo*, inclusive em modelos de câncer de pulmão de xenoenxerto (XU *et al.*, 2010).

5.3.2.2 Metodologia padrão para avaliação da atividade antiproliferativa em células tumorais

Os estudos incluídos nesta revisão aferiram a atividade antitumoral de óleos essenciais através de diferentes metodologias, como por exemplo os ensaios de MTT (n= 30), de microtitulação de resazurina – REMA (n =10), da sulforodamina B (n = 9), e de alamarBlue (n = 9).

O ensaio de MTT, metodologia mais utilizada para aferição da capacidade antitumoral dos OEs investigados na literatura incluída (Quadro 6), permite avaliar indiretamente a viabilidade celular. O objetivo de ensaios de proliferação celular deste tipo é basicamente testar a atividade biológica de uma determinada substância através de sua capacidade de inibição do crescimento de células tumorais. Este ensaio colorimétrico foi pioneiramente proposto por Mosmann (1983) e baseia-se na redução química do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) por atividade metabólica de enzimas desidrogenases NADH mitocondriais, que resultam na formação de cristais de formazan de coloração violeta que são solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) e lidos e quantificados por espectrofotometria, representando o número de células viáveis.

Este ensaio é realizado em placas de cultivo onde as células de interesse são semeadas e aderidas, o tratamento com o composto de interesse é realizado e, então a solução de MTT é adicionada. Após a incubação das placas até a formação dos cristais de formazan, o MTT é descartado e DMSO é adicionado para solubilizar os cristais. Por fim, o conteúdo das placas é transferido para uma placa Elisa de 96 poços e é realizada a leitura da absorbância, a 570 nm, em espectrofotômetro. Então a porcentagem de viabilidade celular é calculada (VAN MERLOO *et al.*, 2011).

5.3.2.3 Resultados da atividade antitumoral dos óleos essenciais

A atividade antitumoral de óleos essenciais foi comprovada em 25 dos 64 estudos incluídos, tendo sido testada contra as linhagens A549 (SYLVESTRE *et al.*, 2006; FARAG *et al.*, 2009; DAR *et al.*, 2011; RASHID *et al.*, 2013; LONE *et al.*, 2014; RAMADAN *et al.*, 2015; SU *et al.*, 2015; TARDUGNO *et al.*, 2016; ELSHARKAWY *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2017; KARAN *et al.*, 2018; SAJID *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2020; CHUNG *et al.*, 2019; FAZELIFAR *et al.*, 2020; RAD *et al.*, 2020; SOKMEN *et al.*, 2020), NCI-H187 (KHAMSAN *et al.*, 2011; KEAWSA-ARD *et al.*, 2012; JIANGSEUBCHATVEERA *et al.*, 2015), NCI-H460 (DE ALENCAR *et al.*, 2015; DO NASCIMENTO *et al.*, 2018), H1299 (SABRY *et al.*, 2016) e SPC-A1 (SUN *et al.*, 2014) (Quadro 6).

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continua)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Fazelifar <i>et al.</i> , 2020	<i>Arachis hypogaea</i>	A-549	MTT / Perfil de expressão gênica / Citometria de fluxo	HFF - fibroblastos normais	Atividade forte do OE, com valores de IC ₅₀ = 7.21 µg/ml (24h), 6.76 µg/ml (48h) e 6.6 µg/ml (72h) OE à 18,7 µg/ml diminuiu a viabilidade celular de A549 para 25.2% (24h), 5.7% (48h) e 8.5% (72h). OE causou regulação positiva de Cas-3 e o aumento significativo dos picos Sub-G1, sugerindo morte por apoptose.
Rad <i>et al.</i> , 2020	<i>Citrus lemon</i>	A-549	MTT / PCR / Perfil de expressão gênica do gene apoptótico Cas-3 e atividade antiangiogênica (ensaio CAM)	HFF - fibroblastos normais	OE apresentou forte atividade após 48 h (IC ₅₀ = 29.5 µg/ml) e 72 h (IC ₅₀ = 27.25 µg/ml) de tratamento. OE levou à regulação positiva na expressão do gene apoptótico Cas-3, sugerindo citotoxicidade por apoptose, e inibiu angiogênese.
Sokmen <i>et al.</i> , 2020	<i>Origanum minutiflorum</i>	A-549	MTT	Solvente	Atividade forte do OE às concentrações de 0,03125 e 0,0625%, diminuindo a viabilidade de A549 para 6 %, com um IC ₅₀ = 0,028682%.
Chen <i>et al.</i> , 2019	<i>Perilla frutescens</i>	A-549	MTT	Paclitaxel	Atividade forte do OE contra A549 (IC ₅₀ de 21,31 ± 0,98 µg/ml).

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Chung <i>et al.</i> , 2019	<i>Chrysanthemum boreale</i>	A-549 e NCI-H358	MTT / Citometria de fluxo	L132 células epiteliais pulmonares normais, e solvente	Atividade forte do OE contra A549 (IC ₅₀ de 28,18 ± 1,96 µg/ml), e moderada contra NCI-H358 (IC ₅₀ : 31,19 ± 2,01 µg/ml), comparado às células L132 normais (IC ₅₀ > 100 µg / ml). OE também induziu aumento na população de morte celular sub-G1 em A549 e NCI-H358. E aumentou a porcentagem de células duplamente positivas para IPanexina V, sugerindo indução de morte por apoptose.
do Nascimento <i>et al.</i> , 2018	<i>Psidium guineense</i>	NCI-H460	Sulforodamina B	Doxorubicina	Atividade forte do OE contra NCI-H460 (IC ₅₀ = 4.57 µg/ml, TGI = 30.75 µg/ml, e L50 = 94.03 µg/ml).
Karan <i>et al.</i> , 2018	<i>Inula graveolens</i>	A-549	Ensaio BrdU Cell / Detecção de citotoxicidade de lactato desidrogenase (LDH)	Solvente, 5-Flourourasil, cisplatina	Forte atividade antiproliferativa do OE sobre A549 (IC ₅₀ = 28,3 µg/ml), comparado a cisplatina (IC ₅₀ = 131 µg/ml). O OE teve efeito inibitório superior à cisplatina em todas as concentrações. Porém, foi citotóxico para células normais, causando rompimento e desintegração celular.
Sajid <i>et al.</i> , 2018	<i>Pinus roxburghii</i>	A-549	MTT	Solvente	Atividade forte do OE contra A549 (IC ₅₀ = 25 µg/ml).
Elsharkawy <i>et al.</i> , 2017	<i>Thuja orientalis</i> (da Arábia Saudita e do Egito)	A-549	MTT	Solvente e controle positivo não especificado	Forte atividade dos OEs, das plantas da Arábia Saudita (IC ₅₀ = 11,2 µg/ml) e do Egito (IC ₅₀ = 13,2 µg/ml) contra A549.
Pereira <i>et al.</i> , 2017	<i>Casearia sylvestris</i>	A-549	Ensaio colorimétrico WST-1.	Solvente e doxorubicina	Forte atividade antiproliferativa e citotóxica do OE (EC ₅₀ = 4,0 µg/ml e IC ₅₀ = 10 µg/ml) contra A549. Não houve citotoxicidade em células não tumorais em concentrações < 250 µg/ml. A nanoemulsão foi mais ativa que o OE (EC ₅₀ = 1,0 µg/ml).

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Yang <i>et al.</i> , 2017	<i>Laranja umbigo</i> (<i>Citrus sinensis</i>)	A-549	MTT / ensaio de Anexina-V FITC/PI	Solvente	Atividade antiproliferativa forte do OE contra A549, após 24 h (IC ₅₀ de 17,53 ± 0,95 µg/ml), 48 h (IC ₅₀ = 10,70 ± 0,53 µg/ml) e 72 h (IC ₅₀ = 7,86 ± 0,38 µg/ml). E 26,5% das células tratadas com OE e 3,34% das células não tratadas pareceram ter entrado em apoptose precoce, indicando que o OE poderia induzir apoptose para inibir a proliferação de células A549.
Sabry <i>et al.</i> , 2016	<i>Haplophyllum tuberculatum</i>	H1299	Sulforhodamina B	Doxorubicina	Forte atividade do OE da parte aérea (OEA) contra H-1299 (IC ₅₀ = 4,7 µg/ml), comparado à doxorubicina (IC ₅₀ = 3,70 µg/ml). E moderada atividade do OE de flor (OEF) com IC ₅₀ = 42,3 µg/ml. Os resultados do LD50 mostraram que os óleos essenciais são seguros e não tóxicos.
Tardugno <i>et al.</i> , 2016	<i>Cedrelopsis grevei</i>	A-549	MTT	Solvente	Atividade forte do OE (IC ₅₀ = 27,08 ± 1,90 µg/ml).
De Alencar <i>et al.</i> , 2015	<i>Anaxagorea brevipes</i>	NCI-H460	Sulforodamina B	Solvente e doxorubicina	Atividade antiproliferativa forte contra NCI-H460 (TGI = 13,0 µg/ml), comparado à doxorubicina (TGI = 0,08 µg/ml), enquanto contra linhagem não tumoral o TGI foi de 38,8 µg/ml.
Jiangseubchat veera <i>et al.</i> , 2015	<i>Graptophyllum pictum</i>	NCI-H187	Ensaio REMA / Ensaio GFP	Solvente, elipticina e doxorubicina	Forte atividade contra NCIH187 (IC ₅₀ = 25,27 µg/ml). Porém, OE também apresentou citotoxicidade contra células não tumorais (IC ₅₀ = 26,52 µg/ml).
Ramadan <i>et al.</i> , 2015	<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Juniperus communis</i> e <i>Syzygium aromaticum</i>	A-549	Sulforodamina B	Doxorubicina	Forte atividade dos OEs contra A549 (IC ₅₀ < 30 µg/ml), em comparação com a doxorubicina (IC ₅₀ = 25.50 ± 2.70 µg/ml). Sendo a ordem de melhores antitumorais: OE de junípero (IC ₅₀ = 21,75 ± 2,80 µg/ml), OE de cravo (IC ₅₀ de 21,80 ± 3,75 µg/ml), e OE de tomilho (IC ₅₀ = 22,90 ± 3,30 µg/ml).

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Su <i>et al.</i> , 2015	<i>Diospyros discolor</i>	A-549	Ensaio de proliferação alamarBlue®	Solvente	Forte atividade do OE após 48h (IC50 = 26,8 µg/ml).
Lone <i>et al.</i> , 2014	<i>Senecio graciliflorus</i>	A-549	Sulforodamina B	Mitomicina C	Forte atividade dos OEs de flor (IC50 = 19,1 ± 0,9 µg/ml) e de raiz (IC50 de 21,3 ± 1,1 µg/ml).
Sun <i>et al.</i> , 2014	<i>Mentha piperita</i>	SPC-A1	MTT	Solvente	Efeito antiproliferativo forte do OE (IC50 = 10,89 mg/ml).
Rashid <i>et al.</i> , 2013	<i>Artemisia indica</i>	A-549	Sulforodamina B	Solvente, paclitaxel e mitomicina C	Atividade forte do OE contra A549 (IC50 = 25 µg/ml).
Keawsa-Ard <i>et al.</i> , 2012	<i>Solanum spirale</i>	NCI-H187	Ensaio REMA	Solvente, elipticina e doxorubicina	Forte citotoxicidade do OE contra NCI-187 (IC50 de 24,02 µg/ml). OE não foi citotóxico para células não tumorais.
Dar <i>et al.</i> , 2011	<i>Cymbopogon jawarancusa</i>	A-549	Sulforodamina B	Paclitaxel e mitomicina C	Forte atividade citotóxica do OE contra A549 (IC50 = 6,3 µg/ml). OE foi citotóxico mesmo nas menores concentrações (10 a 30 µg/ml), com inibição celular de 80% a 10 µg/ml.
Khamsan <i>et al.</i> , 2011	<i>Cyperus kyllingia</i>	NCI-H187	Ensaio de proliferação alamarBlue®	Elipticina e doxorubicina	Efeito antitumoral forte do OE (IC50 = 7.72 µg/ml).
Farag <i>et al.</i> , 2009	<i>Asimina triloba</i>	A-549	MTT	Selenito	OE exibiu forte efeito anticâncer contra A549 (IC50 = 29,5 ± 2,0 µg/ml), comparado ao selenito (IC50 = 12,6 ± 3,0 µg/ml).
Sylvestre <i>et al.</i> , 2006	<i>Croton flavens</i>	A-549	Ensaio REMA	Solvente	Forte citotoxicidade do OE (IC50 = 27 ± 4 µg/ml). OE inibiu > 70% do crescimento das células A549 a 100 µg/ml.
Niu <i>et al.</i> , 2020	<i>Croton tiglium</i>	A-549	CCK-8 / Teste de formação de colônias / Teste de migração e invasão celular / Western blot	Solvente	Atividade moderada do OE contra A549 (IC50 de 48,38 µg/ml). Entretanto, o OE inibiu significativamente proliferação e migração, interrompeu o ciclo celular e reduziu os níveis de expressão de ciclina A, ciclina B e CDK1.

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Niksic <i>et al.</i> , 2019	<i>Melissa officinalis</i>	NCI-H460	MTT	Doxorubicina	OE apresentou moderado efeito antiproliferativo contra NCI-H460 (IC ₅₀ de 31 µg/ml). OE também teve efeito citotóxico a NCI-H460 (70%), à 100 µg/ml.
Castro <i>et al.</i> , 2018	<i>Citrus reticulata</i>	A-549 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	MTT / Citometria de fluxo / Western blotting / ensaio TUNEL/ Avaliação morfológica, histológica e bioquímica.	Solvente	Atividade moderada do OE contra A549 (IC ₅₀ = 96 µg/ml). OE bloqueou a progressão do ciclo celular, aumentando a população celular na fase G2/M, diminuindo a população na fase S, e promovendo parada da fase G0/G1, comparado aos controles. Além disso, OE diminuiu níveis de ciclina E (importantes na progressão de G1), aumentou os níveis de ciclina B1 (geralmente elevados na fase G2/M), e não alterou expressão de ciclina D1. <i>In vivo</i> , OE suprimiu o crescimento tumoral a partir do 7º dia (5,25 mg de OE/dia) e diminuiu níveis de proteína Ras. Ademais, OE aumentou apoptose em A549 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , e não causou efeitos adversos.
Tian <i>et al.</i> , 2018	<i>Zingiber striolatum</i>	A-549	MTT	Cisplatina	Atividade citotóxica moderada do OE contra A549 (IC ₅₀ = 48,87 ± 1,91 µg/ml).
Vasilijević <i>et al.</i> , 2018	<i>Juniperus communis</i> var. <i>saxatilis</i>	A-549	MTT / Citometria de fluxo / Ensaio cometa	Doxorubicina	Atividade citotóxica moderada do OE (IC ₅₀ = 69.4 µg/ml), comparada à doxorubicina (IC ₅₀ = 5.88 µg/ml) e às células MRC-5 normais (IC ₅₀ = 120 µg/ml). EO não afetou significativamente progressão do ciclo celular, apresentando efeito apoptótico fraco. E não apresentou genotoxicidade.

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Ozkan <i>et al.</i> , 2017	<i>Thymus revolutus</i>	H1299, A549 e H1299 resistente a drogas	MTT / Ensaio CellTiter-Blue / Determinação do malondialdeído (MDA), de 8hidroxi-2'-desoxiguanosina, da atividade enzimática de GST, GPx, GRx e G6PD.	Paclitaxel	Moderada a fraca atividade antiproliferativa do OE contra H1299 parentais após 24h (IC50 de 108 µg/ml), 48h (IC50 = 62 µg/ml) e 72h (IC50 = 50 µg/ml); contra H1299 resistentes após 24h (IC50 de 126 µg/ml), 48h (IC50 = 96 µg/ml) e 72h (IC50 = 88 µg/ml); e contra A549 após 24h (IC50 de 193 µg/ml), 48h (IC50 = 150 µg/ml) e 72h (IC50 = 134 µg/ml).
Zardi-Bergaoui <i>et al.</i> , 2017	<i>Beta vulgaris maritima</i>	A-549	MTT	Elíptica (A-549) e doxorubicina (Hela)	Citotoxicidade moderada do OE contra A549 após 72 h (IC50 = 42,44 ± 1,40 µg/ml).
Guerrini <i>et al.</i> , 2016	<i>Hedysmum sprucei</i>	A-549	MTT	Solvente e βcariofileno	Atividade moderada do OE após 48 h (IC50 = 44,05 ± 2,35 µg/ml) e 72 h (IC50 = 43,55 ± 2,80 µg/ml).
Keawsa-Ard <i>et al.</i> , 2016	<i>Solanum spirale</i>	NCI-H187	Ensaio REMA / Ensaio GFP	Solvente, elíptica e doxorubicina	Atividade moderada do OE contra NCI-H187 (IC50 de 49,07 µg/ml). Não houve citotoxicidade para células não tumorais.
Spagnoletti <i>et al.</i> , 2016	<i>Coridothymus capitatus</i> (tomilho de Creta), <i>Mentha suaveolens</i> (hortelã), <i>Origanum hirtum</i> (orégano grego) e <i>Rosmarinus officinalis</i> (alecrim)	A-549	MTT	Não mencionado	Atividade moderada do OE de hortelã após 24h, 48h e 72h (IC50 de 59 a 75 µg/ml) e fraca dos OEs de tomilho de Creta (IC50 de 120 a 138 µg/ml), orégano Grego (IC50 de 147 a 177 µg/ml) e alecrim (IC50 > 200 µg/ml).
Su <i>et al.</i> , 2015	<i>Machilus thunbergii</i>	A-549	Ensaio de proliferação alamarBlue®	5-Fluorouracil	Atividade moderada do OE contra A549 (IC50 = 50.8 µg/ml).
Hong <i>et al.</i> , 2014	<i>Curcuma purpurascens</i>	A-549	MTT	Solvente	Citotoxicidade moderada dos OEs contra A549 (IC50 = 46.3 ± 0.7 µg/ml). Porém, forte contra fibroblastos normais MRC-5 (IC50 = 25,2 ± 2,7 µg/ml).

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Piochon-Gauthier <i>et al.</i> , 2014	<i>Populus balsamifera</i>	A549	Quantificação de DNA usando o ensaio Hoechst (citotoxicidade)	Etoposídeo	Moderada atividade dos OEs (IC ₅₀ entre 35 a 50 µg/ml). Sendo os OEs mais potentes o do botão de primavera (IC ₅₀ = 35 ± 1 µg/ml), seguido pelo OE da folha (IC ₅₀ = 36 ± 3 µg/ml), e o menos potente o OE do botão de outono (IC ₅₀ = 47 ± 2 µg/ml).
Chen <i>et al.</i> , 2013	<i>Curcuma zedoaria</i>	A-549, H1299, NCI-H23 e modelo <i>in vivo</i>	MTT	Solvente	OE apresentou efeito antitumoral moderado a fraco contra H1299 (IC ₅₀ de 80 a 170 µg/ml), A549 (IC ₅₀ de 80 a 250 µg/ml) e NCI-H23 (IC ₅₀ de 180 a 185 µg/ml). <i>In vivo</i> , OE suprimiu crescimento de células H1299, inibiu volume e reduziu o peso tumoral. Ademais, OE aumentou população sub-G1 e nível de ligação a anexina-V, induziu a clivagem e a ativação das caspases-3, 8 e 9 e poli (ADP ribose) polimerase, diminuiu níveis de Bcl-2 e Bcl-xL, aumentou relação Bax / Bcl-2, causou liberação de AIF, endonuclease G e citocromo c no citosol, aumentou níveis de p53, inibiu ligeiramente a fosforilação de ERK1/2, aumentou a fosforilação de JNK1/2 e p38, e inibiu as vias de sinalização AKT/NF-κB.
Formagio <i>et al.</i> , 2013	<i>Annona sylvatica</i>	NCI-H460	Sulforodamina B	Doxorubicina	Atividade moderada do OE contra NCI-460 (IC ₅₀ = 37.58 µg/ml e TGI = 84.98 µg/ml).
Su <i>et al.</i> , 2013	<i>Machilus mushaensis</i>	A-549	Ensaio de proliferação alamarBlue®	Solvente	Capacidade antitumoral moderada contra A549 (IC ₅₀ = 50,8 µg/ml).
Su <i>et al.</i> , 2013	<i>Neolitsea variabilissima</i>	A-549	Ensaio de proliferação alamarBlue®	Solvente	Capacidade antitumoral moderada do OE (IC ₅₀ de 36.9 µg/ml).
Hu <i>et al.</i> , 2012	<i>Acanthopanax leucorrhizus</i>	A-549	MTT	Solvente	Atividade moderada do OE contra A549 (IC ₅₀ de 37,55 µg/ml).

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Sanseera <i>et al.</i> , 2012	<i>Cleidion javanicum</i>	NCI-H187	Ensaio REMA / Ensaio GFP	Solvente (REMA); elipticina e DMSO (GFP)	Atividade moderada do OE contra NCIH187 (IC50 de 49,95 µg/ml). OE não foi citotóxico para células não tumorais.
Su <i>et al.</i> , 2012	<i>Cunninghamia lanceolata</i>	A-549	Ensaio de proliferação alamarBlue®	Solvente	Atividade moderada do OE contra A549 (IC50 = 80 ppm ou 78,4 µg/ml).
Chuangbunyat <i>et al.</i> , 2011	<i>Lepisanthes rubiginosa</i>	NCI-H187	Ensaio REMA / Ensaio GFP	Solvente, água, elipticina e doxorubicina	Atividade moderada do OE das flores contra NCI-H187 (IC50 = 43.90 ug/ml) OE dos frutos não teve efeito antitumoral. Ambos OEs não foram citotóxicos para células não tumorais.
Bourgou <i>et al.</i> , 2010	<i>Nigella Sativa</i>	A-549	Ensaio REMA	Etoposido	Atividade moderada do OE (IC50 = 43,0 µg/ml), comparado ao etoposídeo (IC50 = 3,4 µM ou 2,0 µg/ml).
Ozkan <i>et al.</i> , 2010	<i>Salvia pisidica</i> (selvagem e cultivada)	H1299	Ensaio CellTiterBlue	Solvente	OEs exibiram efeito citotóxico (nas concentrações mais altas) e protetor (nas concentrações mais baixas) sobre H1299. A atividade antitumoral dos OEs da planta selvagem (IC50 de 85,17 µg/ml) e da cultivada (IC50 = 74,83 µg/ml) foi moderada. Porém, OEs reduziram citotoxicidade induzida por H ₂ O ₂ sobre H1299. A concentração protetora máxima do OE selvagem foi de 40 µg/ml, e do OE da planta cultivada de 35 µg/ml.
Sharma <i>et al.</i> , 2009	<i>Cymbopogon flexuosus</i>	A549, HOP-62, H-226	Sulforodamina B	Solvente; 5Flurouracil, Paclitaxel e Mitomicina-C	OE apresentou atividade citotóxica moderada contra A549 (IC50 de 49.7 µg/ml), contra H-226 (IC50 = 61.4 µg/ml) e contra Hop-62 (IC50 = 79.0 µg/ml).
Sylvestre <i>et al.</i> , 2007	<i>Bursera simaruba</i>	A-549	Ensaio REMA	Solvente	O tratamento com o OE por 48h reduziu moderadamente a viabilidade das células A549 (IC50 de 42 ± 2 µg/ml).
Ashrafi <i>et al.</i> , 2020	<i>Nepeta curvidens</i>	A-549	MTT	Cisplatina	Atividade muito fraca do OE (IC50 = 133,2 mg/ml ou 133200 µg/ml).

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Ashrafi <i>et al.</i> , 2020	<i>Pseudotrachydium kotschy</i>	A-549	MTT	Cisplatina	Atividade fraca do OE contra células A549 (IC ₅₀ = 965,92 µg/ml).
Yin <i>et al.</i> , 2019	<i>Myric rubra</i>	A-549	MTT	Solvente	Fraca atividade antiproliferativa do OE (IC ₅₀ = 163 µg/ml). Mas apresentou citotoxicidade à 250 µg/ml reduzindo a sobrevivência de A549 para 15%.
Li <i>et al.</i> , 2018	<i>Alpinia officinarum</i>	A549, NCIH446, NCI-H23, NCIH1975, SPC-A1; nude mice com xenografto de células A549	MTT / Análise de formação de colônia e coloração de DNA / Citometria de fluxo / Método de anexina V-FITC/PI / Immunoblotting.	Solvente (MTT), solvente, salina, cisplatina (ensaios <i>in vivo</i>)	Fraca atividade antiproliferativa do EO contra todas as linhagens de câncer de pulmão (valores de IC ₅₀ > 400 µg/ml). Porém, OE (de 25 a 200 µg/ml) inibiu a formação de colônias e causou disfunção mitocondrial e apoptose (por regulação negativa de proteínas antiapoptose, e clivagem de caspase-3) em A549. <i>In vivo</i> , inibiu crescimento tumoral e metástases (regressão tumoral) com menor efeito adverso (comparado à cisplatina). Tratamento com o OE não alterou hepatócitos e não afetou o peso dos animais. O grupo OE-prevenção teve melhor efeito na inibição do crescimento tumoral, do que a mesma dosagem do grupo OE-tratamento, sugerindo que o OE pode retardar a recidiva do tumor.
Scalvenzi <i>et al.</i> , 2017	<i>Myrcia splendens</i>	A-549	MTT	Solvente e doxorubicina	Atividade fraca do OE (IC ₅₀ de 100,99 ± 2,32 µg/ml), inclusive comparado a células não tumorais (IC ₅₀ de 21,58 ± 1,26 µg/ml).
Wu <i>et al.</i> , 2016	<i>Cinnamomum longepaniculatum</i>	A549	Ensaio de quimiossensibilização de tumoral baseado em ATP (ATP-TCA) / Citometria de fluxo FACScan	Meio RPMI1-640 e inibidor de ATP	Atividade fraca do OE (IC ₅₀ = 265.22 µg/ml) contra A549, sem alterações morfológicas. OE teve efeito inibitório fraco para a fase sub-G1 e regulou positivamente os níveis de proteínas relacionadas ao ciclo celular como a p53 e p21.

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(continuação)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Martinez-Diaz et al., 2015	<i>Artemisia absinthium</i>	A-549 e NCI-H292	Ensaio WST-1	Cisplatina e paclitaxel	Fraca atividade do OE na redução de viabilidade das células A549 a 100 µg/ml ($98.6 \pm 5.2 \%$) e a 250 µg/ml ($79.5 \pm 0.4 \%$); e contra NCIH292 a 100 µg/ml ($82.5 \pm 1.0\%$) e a 250 µg/ml (76.7 ± 1.1).
Xu et al., 2015	<i>Curcumae Rhizoma (CR)</i> , <i>Sparganii Rhizoma (SR)</i> e <i>Curcumae Rhizoma–Sparganii Rhizoma (HP)</i>	A-549	MTT	Solvente	Fraca atividade dos OEs CR ($IC_{50} = 162.87 \pm 43.36 \mu\text{g/ml}$), SR ($IC_{50} > 1000 \mu\text{g/ml}$), e da combinação HP ($IC_{50} = 708.24 \pm 943.91 \mu\text{g/ml}$).
Erdogan et al., 2013	<i>Origanum majorana</i>	H1299 parentais e H1299 resistentes à epirrubicina	Ensaio de Viabilidade Celular CellTiter-Blue; Determinação dos níveis de MDA (método fluorométrico para medir substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e Bradford para proteínas) e de 8-OHdG (amostras de DNA para determinar 8-OHdG)	Solvente	OE apresentou fraca atividade antitumoral contra H1229 parentais após 24h ($IC_{50} = 156 \mu\text{g/ml}$), 48h ($IC_{50} = 128 \mu\text{g/ml}$) e 72h ($IC_{50} = 109 \mu\text{g/ml}$); e contra H1299 resistentes a epirrubicina, após 24h ($IC_{50} = 161 \mu\text{g/ml}$), 48h ($IC_{50} = 140 \mu\text{g/ml}$) e 72h ($IC_{50} = 114 \mu\text{g/ml}$). Porém, OE causou danos a membrana em H1299-P; dano ao DNA em ambas as linhagens; além de aumento nos níveis de MDA e de 8-OHdG, em comparação às células do controle.
Farag et al., 2013	<i>Magnolia grandiflora</i> e <i>Magnolia virginiana</i>	A-549	MTT	Sulforafano	Fraca atividade anticâncer dos OEs (IC_{50} de 220 a 486 mg/ml), comparadas ao controle (IC_{50} de 14,2 mg/ml).
Walia et al., 2012	<i>Malus domestica</i>	A-549	Sulforodamina B / Determinação da atividade da caspase-3/7 por ensaio Apo-ONE / Avaliação morfológica	Solvente e mitomicina C	Fraca atividade do OE contra A549, com inibição de 60,7% a 1000 µg/ml, 74.5% a 1500 µg/ml e 76.7% a 2000 µg/ml, comparado à mitomicina C (76.4%). OE causou alterações morfológicas nestas células (encolhimento celular, bolha da membrana, compactação e fragmentação nuclear e formação de corpos apoptóticos).

Quadro 6 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação da atividade antitumoral de OEs (n = 64).

(conclusão)

Referência	Óleo Essencial	Modelo	Metodologia	Controles	Resultados
Zu <i>et al.</i> , 2010	OEs de menta (<i>Mentha spicata</i>), gengibre (<i>Zingiber officinale</i>), limão (<i>Citrus limonum</i>), toranja (<i>Citrus paradisi</i>), jasmin (<i>Jasminum grandiflora</i>), lavanda (<i>Lavandula stoechas</i>), camomila (<i>Anthemis nobilis</i>), tomilho (<i>Thymus vulgaris</i>), rosa (<i>Rosa centifolia</i>) e canela (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>)	A-549	MTT	Solvente	Todos os OEs exibiram fraca citotoxicidade contra A549. Os três OEs que apresentaram melhor citotoxicidade foram: OE de tomilho (IC ₅₀ = 0,011% ou 110 µg/ml), OE de jasmin (IC ₅₀ = 0,012% ou 120 µg/ml) e OE de canela (IC ₅₀ = 0,017% ou 170 µg/ml).
Sylvestre <i>et al.</i> , 2007	<i>Hedyosmum arborescens</i>	A-549	Ensaio REMA	Solvente	Atividade fraca do OE (IC ₅₀ = 158 ± 7 µg/ml).
Sylvestre <i>et al.</i> , 2005	<i>Myrica gale</i>	A-549	Ensaio REMA	Etoposido	Atividade muito fraca de ambas as frações OE-60 min (IC ₅₀ = 88 ± 1 mg/ml ou 88.000 µg/ml) e OE-30 min (IC ₅₀ de 184 ± 4 mg/ml ou 184000 µg/ml), comparado ao etoposido (IC ₅₀ < 1 mg/ml ou 1000 µg/ml).

Fonte: A autora.

Legenda: **AIF**: fator indutor de apoptose (apoptosis-inducing factor); **AKT**: proteína quinase B; **Bax**: proteína X (pró-apoptótica) associada a Bcl-2; **Bcl-2**: gene que codifica uma família de proteínas antiapoptóticas; **BrdU**: bromodeoxiuridina; **CAM**: membrana cório-alantoide; **CCK-8**: Kit 8 para contagem de células; **CDK 1**: quinase 1 dependente de ciclina; células **HFF**: fibroblastos humanos; **DMSO**: dimetilsulfóxido; **ERK1/2**: proteínas quinases reguladas por sinal extracelular; **FITC**: isotiocianato de fluoresceína; **GFP**: proteína G fluorescente; **GST**: glutationa S-transferase; **GPx**: glutationa peroxidase; **GRX**: linhagem representativa das células estreladas hepáticas (HSC); **G6PD**: glicose-6-fosfato desidrogenase; **JNK1/2**: proteínas quinases (c-Jun N-terminal); **LDH**: lactato desidrogenase; **MTT**: (brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio); **NF-κB**: fator de transcrição nuclear kappa B; **OE**: óleo essencial; **PCR**: proteína C-reativa; **PI**: iodeto de propídio; **REMA**: ensaio de microplaca de resazurina; **TGI**: inibição total do crescimento (total growth inhibition); **WST-1**: (2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazólio); **8-OHdG**: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina.

Dentre os OEs investigados, destacam-se por seus efeitos antitumorais os seguintes (n = 29): *Anaxagorea brevipes*, *Arachis hypogaea*, *Artemisia indica*, *Asimina*

triloba, *Casearia sylvestris*, *Cedrelopsis grevei*, *Chrysanthemum boreale*, *Citrus lemon*, *Citrus sinensis*, *Croton flavens*, *Cymbopogon jawarancusa*, *Cyperus kyllingia*, *Diospyros discolor*, *Graptophyllum pictum*, *Haplophyllum tuberculatum*, *Inula graveolens*, *Juniperus communis*, *Mentha piperita*, *Origanum minutiflorum*, *Perilla frutescens*, *Pinus roxburghii*, *Psidium guineense*, *Senecio graciliflorus* (de flores e de raíz), *Solanum spirale*, *Syzygium aromaticum*, *Thuja orientalis* (da Arábia Saudita e do Egito), e *Thymus vulgaris*, conforme listado Quadro 7.

Quadro 7 - Caracterização dos óleos essenciais com efeito antitumoral.

Óleo Essencial	Origem	Composto majoritário	Referência
<i>Anaxagorea brevipes</i>	Folhas	β -Eudesmol	De Alencar et al., 2015
<i>Arachis hypogaea</i>	Sementes	Não informado.	Fazelifar et al., 2020
<i>Artemisia indica</i>	Partes aéreas	Artemisia-cetona	Rashid et al., 2013
<i>Asimina triloba</i>	Folhas	α -cadineno	Farag et al., 2009
<i>Casearia sylvestris</i>	Folhas	α -humuleno	Pereira et al., 2017
<i>Cedrelopsis grevei</i>	Casca	Ishwarane	Tardugno et al., 2016
<i>Chrysanthemum boreale</i>	Partes aéreas	Cânfora	Chung et al., 2019
<i>Citrus lemon</i>	Casca	Não informado.	Rad et al., 2020
<i>Citrus sinensis</i>	Casca	Limoneno	Yang et al., 2017
<i>Croton flavens</i>	Folhas	Viridifloreno	Sylvestre et al., 2006
<i>Cymbopogon jawarancusa</i>	Partes aéreas	Piperonita	Dar et al., 2011
<i>Cyperus kyllingia</i>	Partes aéreas	Cadinol	Khamsan et al., 2011
<i>Diospyros discolor</i>	Flores	(2Z,6E)-farnesol	Su et al., 2015
<i>Graptophyllum pictum</i>	Folhas	Fitol	Jiangseubchatveera et al., 2015
<i>Haplophyllum tuberculatum</i>	Partes aéreas	α -terpieno	Sabry et al., 2016
<i>Inula graveolens</i>	Partes aéreas	Acetato de bornila	Karan et al., 2018
<i>Juniperus communis</i>	Frutos	α -pineno	Ramadan et al., 2015
<i>Mentha piperita</i>	Folhas	Mentol	Sun et al., 2014
<i>Origanum minutiflorum</i>	Folhas	Carvacrol	Sokmen et al., 2020
<i>Perilla frutescens</i>	Folhas	Perilla-cetona	Chen et al., 2019
<i>Pinus roxburghii</i>	Folhas	α -pineno	Sajid et al., 2018
<i>Psidium guineense</i>	Folhas	Espatulenol	do Nascimento et al., 2018
<i>Senecio graciliflorus</i>	Flores	α -pineno	Lone et al., 2014
<i>Senecio graciliflorus</i>	Raíz	α -pineno	Lone et al., 2014
<i>Solanum spirale</i>	Folhas	E-fitol	Keawsa-Ard et al., 2012
<i>Syzygium aromaticum</i>	Botões	Eugenol	Ramadan et al., 2015
<i>Thuja orientalis</i> (Saudita)	Frutos	β -Cariofileno	Elsharkawy et al., 2017
<i>Thuja orientalis</i> (Egípcia)	Frutos	β -Cariofileno	Elsharkawy et al., 2017
<i>Thymus vulgaris</i>	Folhas	Timol	Ramadan et al., 2015

Fonte: A autora.

De acordo com o Instituto Nacional Americano do Câncer, amostras testadas contra linhagens celulares tumorais que apresentem valores de IC50 inferiores a 30 µg/ml, são considerados potenciais compostos anticâncer, constituindo-se como substâncias de interesse para o desenvolvimento de fármacos (TALIB *et al.*, 2010; HONG *et al.*, 2014; PIOCHON-GAUTHIER *et al.*, 2014; SUN *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2020). A categorização e a comprovação da atividade antitumoral dos OEs demonstradas pelos estudos incluídos, foi respaldada neste valor de concentração inibitória de 50% das células tumorais inferior a 30 µg/ml.

5.3.2.4 Mecanismos de ação antitumoral de óleos essenciais

Existem vários mecanismos de ação dos OEs responsáveis por sua atividade antitumoral, os quais podem atuar basicamente de duas formas: a quimioprevenção contra a carcinogênese, via indução antioxidante-dependente de enzimas antioxidantes e modulação da sinalização de reparo de DNA; e a supressão tumoral, via atividade antiproliferativa, ação antiangiogênica, atuação antimetastática e na redução de volume tumoral propriamente dita, envolvendo o processo de morte celular (GAUTAM; MANTHA; MITTAL, 2014; RAMADAN *et al.*, 2015).

A morte celular programada (apoptose) é fundamental para os processos fisiológicos normais, e pode ser identificada por meio de marcadores apoptóticos como a presença de corpos apoptóticos, de bolhas na membrana plasmática das células, fragmentação do DNA e a ativação de caspases (ASHKENAZI, 2015; CHUNG *et al.*, 2019). As caspases (proteases de cisteína específicas do aspartato) são uma família de endoproteases responsáveis pela regulação dos processos de morte e inflamação celular. Dentre elas, estão as caspases 9 (iniciadora) e 3 (efetora) que desempenham importante papel nos mecanismos de ação antitumoral de OEs (MCILWAIN; BERGER; MAK, 2013).

A indução de morte celular é um dos mecanismos de ação dos OEs mais bem descrito na literatura (CARDILE *et al.*, 2009; FRANK *et al.*, 2009; KEAWSA-ARD *et al.*, 2012; AFOULOUS *et al.*, 2013; BOU *et al.*, 2013; FOGANG *et al.*, 2014; YOUSEFZADI *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2017; CHUNG *et al.*, 2019; PUDELEK *et al.*, 2019). Pesquisas demonstraram que tanto a indução de dano ao DNA de células cancerosas quanto a modulação de genes envolvidos no processo de apoptose por ação de óleos essenciais levam a este desfecho (CARDILE *et al.*, 2009; FRANK *et al.*,

2009) que tem sido utilizado para identificação de agentes com potencial terapêutico (PUDELEK *et al.*, 2019; CHUNG *et al.*, 2019).

Dentre os óleos essenciais com potencial antitumoral elencados nesta revisão sistemática, alguns deles foram investigados a respeito de seus mecanismos de ação (Quadro 8).

Quadro 8 - Mecanismos de ação antitumoral dos OEs elencados nesta revisão.

Óleo Essencial	Mecanismos de ação antitumoral
<i>Arachis hypogaea</i>	Por indução de apoptose via ativação de caspases.
<i>Citrus lemon</i>	Por indução de apoptose via ativação de caspases.
<i>Citrus sinensis</i>	Por indução de apoptose via ativação de caspases.
<i>Chrysanthemum boreale</i>	Por indução de apoptose.

Fonte: A autora.

O OE de *Arachis hypogaea*, por exemplo, desempenhou sua atividade antitumoral contra células A549 através da indução de apoptose, por expressão do gene Cas-3 (o qual encontra-se regulado negativamente em células tumorais), o que foi corroborado pelo aumento de picos sub-G1 e marcadores apoptóticos como a fragmentação de DNA (FAZELIFAR *et al.*, 2020). Outro OE que demonstrou atividade antitumoral contra células A549 por indução de apoptose com expressão de Cas-3 foi o de *Citrus lemon*, além de inibir a angiogênese em membrana corioalantônica de embrião de galinha (RAD *et al.*, 2020).

O OE de *Chrysanthemum boreale* também induziu apoptose nas linhagens de câncer de pulmão A549 e NCI-H358, conforme observado em ensaio colorimétrico com as células duplamente positivas para Anexina V-IP, indicando tanto a presença de células mortas (DNA corado) quanto de células em apoptose (fosfatidilserina corada). O tratamento com OE gerou despolarização da membrana mitocondrial; alterou o balanço entre proteínas pró-apoptóticas e antiapoptóticas (Bcl-2); reduziu os níveis de procaspases 3, 8 e 9, indicando ativação destas caspases; e aumentou a porcentagem de células em fase sub-G1 do ciclo celular, um indicativo de apoptose (CHUNG *et al.*, 2019). O OE de laranja umbigo (*Citrus sinensis*) também teve sua atividade antitumoral relacionada a indução de morte celular identificada por ensaio de Anexina V-IP (YANG *et al.*, 2017).

5.3.3 Relação entre as Propriedades Antioxidante e Antitumoral dos Óleos Essenciais Elencados

Ao cruzar as informações a respeito dos óleos essenciais que demonstraram bom potencial antitumoral e forte atividade antioxidante, podemos observar que oito deles apresentaram tais efeitos (Quadro 9).

Quadro 9 - Síntese das características descritivas dos artigos de avaliação de ambas as atividades (antioxidante e antitumoral) de OEs.

OE antitumoral	Atividade antioxidante			Referência
	Forte	Moderada	Fraca	
<i>Anaxagorea brevipes</i>			X	De Alencar <i>et al.</i> , 2015
<i>Arachis hypogaea</i>			X	Fazelifar <i>et al.</i> , 2020
<i>Artemisia indica</i>	X			Rashid <i>et al.</i> , 2013
<i>Asimina triloba</i>			X	Farag <i>et al.</i> , 2009
<i>Casearia sylvestris</i>		Não avaliada.		Pereira <i>et al.</i> , 2017
<i>Cedrelopsis grevei</i>			X	Tardugno <i>et al.</i> , 2016
<i>Chrysanthemum boreale</i>		Não avaliada.		Chung <i>et al.</i> , 2019
<i>Citrus lemon</i>			X	Rad <i>et al.</i> , 2020
<i>Citrus sinensis</i>	X			Yang <i>et al.</i> , 2017
<i>Croton flavens</i>		Não avaliada.		Sylvestre <i>et al.</i> , 2006
<i>Cymbopogon jawarancusa</i>		X		Dar <i>et al.</i> , 2011
<i>Cyperus kyllingia</i>		Não avaliada.		Khamsan <i>et al.</i> , 2011
<i>Diospyros discolor</i>		Não avaliada.		Su <i>et al.</i> , 2015
<i>Graptophyllum pictum</i>	X			Jiangseubchatveera <i>et al.</i> , 2015
<i>Haplophyllum tuberculatum</i>		Não avaliada.		Sabry <i>et al.</i> , 2016
<i>Inula graveolens</i>		Não avaliada.		Karan <i>et al.</i> , 2018
<i>Juniperus communis</i>	X			Ramadan <i>et al.</i> , 2015
<i>Mentha piperita</i>		X		Sun <i>et al.</i> , 2014
<i>Origanum minutiflorum</i>			X	Sokmen <i>et al.</i> , 2020
<i>Perilla frutescens</i>	X			Chen <i>et al.</i> , 2020
<i>Pinus roxburghii</i>		Não avaliada.		Sajid <i>et al.</i> , 2018
<i>Psidium guineense</i>		X		do Nascimento <i>et al.</i> , 2018
<i>Senecio graciliflorus*</i>	X			Lone <i>et al.</i> , 2014
<i>Solanum spirale</i>			X	Keawsa-Ard <i>et al.</i> , 2012
<i>Syzygium aromaticum</i>	X			Ramadan <i>et al.</i> , 2015
<i>Thuja orientalis</i> (Arábia Saudita)			X	Elsharkawy <i>et al.</i> , 2017
<i>Thuja orientalis</i> (Egito)			X	Elsharkawy <i>et al.</i> , 2017
<i>Thymus vulgaris</i>	X			Ramadan <i>et al.</i> , 2015

Fonte: A autora.

Rashid e colaboradores (2013) avaliaram a atividade antioxidante – por ensaios de inibição de DPPH e $\text{OH}^\cdot$, e a capacidade citotóxica do OE das partes aéreas de *Artemisia indica* contra 4 linhagens tumorais, incluindo A549 – por ensaio da Sulforodamina B. Eles observaram que o tratamento com OE (em todas as concentrações) inibiu significativamente ($> 50\%$) o DPPH, com valor de IC_{50} de 19,6 $\mu\text{g/ml}$, e foi capaz de eliminar de 40% a 70% dos radicais $\text{OH}^\cdot$, sendo o ácido ascórbico utilizado como comparador. Além disso, observaram que o OE foi citotóxico contra todas as linhagens tumorais testadas, sendo que após 48 h de tratamento das células A549 com o OE, obteve-se um valor de IC_{50} de 25 $\mu\text{g/ml}$, com mais de 60% de inibição das células a partir de 40 $\mu\text{g/ml}$ e, de forma crescente, até 78% a 100 $\mu\text{g/ml}$, comparados ao paclitaxel e a mitomicina C ($p \leq 0,05$).

O OE da casca de laranja umbigo (*Citrus sinensis*) apresentou atividade antioxidante tanto pelo ensaio DPPH ($\text{IC}_{50} = 2,19 \pm 0,20 \text{ mg/ml}$) quanto pelo ensaio ABTS ($\text{IC}_{50} = 2,00 \pm 0,19 \text{ mg/ml}$). O tratamento por 24 h, 48 h e 72 h, com diferentes concentrações do OE demonstrou atividade antitumoral dose-dependente contra ambas as linhagens tumorais testadas (pulmão e próstata), sendo muito mais eficiente contra A549, com valores de IC_{50} de $17,53 \pm 0,95 \mu\text{g/ml}$ em 24 h, $10,70 \pm 0,53 \mu\text{g/ml}$ em 48 h, e $7,86 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$ em 72 h ($p \leq 0,05$). Além disso, foi constatado através do ensaio Anexina-V FITC/PI que 26,5% das células tratadas e apenas 3,34% das células do controle pareceram ter entrado em apoptose precoce, indicando que possivelmente o OE inibiria a proliferação celular por indução de apoptose (YANG *et al.*, 2017).

O OE das folhas de *Graptophyllum pictum* apresentou citotoxicidade significativa contra células NCI-H187 ($\text{IC}_{50} = 25,27 \mu\text{g/ml}$), outra linhagem tumoral (KB) e células Vero normais ($\text{IC}_{50} = 26,52 \mu\text{g/ml}$), comparado aos valores de IC_{50} obtidos para os controles positivos elipticina e doxorubicina, através do ensaio de microplaca de resazurina (REMA), indicando bom potencial antitumoral (JIANGSEUBCHATVEERA *et al.*, 2015). Segundo os autores, o OE também apresentou boa capacidade antioxidante, equivalente ao trolox (0,016 mM/mg) e ao ácido ascórbico (0,17 mM/mg).

Ramadan e colaboradores (2015) demonstraram forte potencial antioxidante dos OEs de *Thymus vulgaris* (tomilho), *Juniperus communis* (junípero) e *Syzygium aromaticum* (cravo) em comparação com o terc-butil-hidroquinona (TBHQ) em praticamente todas as concentrações testadas. Especialmente à 80 $\mu\text{g/ml}$ as

porcentagens de inibição do DPPH foram de 93,24% pelo OE de cravo, 90,12% pelo OE de tomilho e 85,63% pelo OE de junípero. Já as porcentagens de eliminação de β -caroteno-linoleato foram de 91,23% (OE de cravo), 84,61% (OE de tomilho) e 80,51% (OE de junípero). A atividade antiproliferativa dos OEs foi testada contra cinco linhagens tumorais, e os três OEs apresentaram boa citotoxicidade contra a linhagem de adenocarcinoma pulmonar humano A549, sendo a ordem de melhor efeito: OE de junípero ($IC_{50} = 21,75 \pm 2,80 \mu\text{g/ml}$), OE de cravo ($IC_{50} = 21,80 \pm 3,75 \mu\text{g/ml}$) e OE de tomilho ($IC_{50} = 22,90 \pm 3,30 \mu\text{g/ml}$), todos mais potentes que a doxorrubicina ($IC_{50} = 25,50 \pm 2,70 \mu\text{g/ml}$) neste teste.

O OE das folhas de *Perilla frutescens* extraído por diferentes técnicas como hidrodestilação (HD), hidrodestilação assistida por microondas (MAHD), hidrodestilação após pré-tratamento de ultrassom (UP-HD) e hidrodestilação assistida por microondas após pré-tratamento de ultrassom (UP-MAHD), foi investigado em relação às suas atividades antioxidante e antitumoral. Todas as variações deste OE apresentaram forte atividade antioxidante por ensaio DPPH (IC_{50} de 2,60 $\mu\text{g/ml}$ a 3,28 $\mu\text{g/ml}$), sendo o UP-MAHD OE o com melhor efeito. Além disso, a citotoxicidade do OE extraído por esta técnica (UP-MAHD) foi testada contra sete linhagens tumorais e comprovada contra quatro delas, incluindo a A549 ($IC_{50} = 21,31 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$), indicando bom potencial antitumoral contra câncer de pulmão (CHEN *et al.*, 2020).

Lone e colaboradores (2014) demonstraram o potencial antitumoral e antioxidante, de forma dose-dependente, de óleos essenciais de *Senecio graciliflorus* extraídos a partir das flores, folhas, caule e raízes. A atividade antioxidante de todos os OEs foi observada através dos ensaios DPPH e OH, sendo o OE da flor o que demonstrou maior efeito ($IC_{50} = 21,6 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ por DPPH e $IC_{50} = 26 \pm 1,0 \mu\text{g/ml}$ por OH), comparado ao ácido ascórbico ($IC_{50} = 14,3 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$ por DPPH e $IC_{50} = 20 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ por OH). Todos os OEs (a 50 $\mu\text{g/ml}$) demonstraram boa porcentagem de inibição contra quatro linhagens tumorais, incluindo a de adenocarcinoma A549. Os OEs de flor, raiz e caule apresentaram bom potencial antitumoral ($IC_{50} < 30 \mu\text{g/ml}$) contra esta linhagem celular, sendo o OE de flor o mais efetivo ($IC_{50} = 19,1 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$), seguido pelo OE de raiz ($IC_{50} = 21,3 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$).

É interessante observar que mesmo OEs que desempenharam fraca ou moderada atividade antioxidante, apresentaram forte potencial antitumoral (Tabela 5), o que indicaria envolvimento de mecanismos de ação relacionados à supressão tumoral e não a prevenção da carcinogênese.

5.3.4 Compostos Bioativos dos Óleos Essenciais Elencados

A composição química dos óleos essenciais é bastante complexa e variável, tanto qualitativa quanto quantitativamente, o que se deve a diversos fatores intrínsecos e extrínsecos às plantas que os originam (MAROTTI *et al.*, 1994; HUSSAIN *et al.*, 2008; ANWAR *et al.*, 2009; AMORATI *et al.*, 2013; DHIFI *et al.*, 2016; BLOWMAN *et al.*, 2018).

Considerando as classes dos compostos constituintes dos OEs, destacam-se os terpenos, especialmente os monoterpenos e sesquiterpenos responsáveis por várias das propriedades biológicas dos OEs (MODZELEWSKA *et al.*, 2005; AMORATI *et al.*, 2013; SOBRAL *et al.*, 2014). Sendo alguns dos principais compostos monoterpênicos de OEs descritos: o α -pineno, α -terpieno, cânfora, carvacrol, eugenol, geraniol, limoneno, mentol e timol. Já dos sesquiterpenos destacam-se o α -humuleno, α -bisabolol e o β -cariofileno, por exemplo. Como é possível observar nos quadros 4 e 5, a maioria dos OEs com forte atividade antioxidante e antitumoral elencados nesta revisão sistemática apresentam estes terpenos como compostos majoritários, demonstrando sua contribuição no desempenho destas propriedades biológicas.

O α -pineno, por exemplo, foi identificado como principal composto majoritário dos OEs dos frutos de *Juniperus communis*, das folhas de *Pinus roxburghii* e das flores e raízes de *Senecio graciflorus* (LONE *et al.*, 2014; RAMADAN *et al.*, 2015; SAJID *et al.*, 2018), sendo que os OEs de *Juniperus communis* e de *Senecio graciflorus* demonstraram bons potenciais antioxidante e antitumoral. Este composto orgânico terpênico, isômero do pineno, é um alceno que contém um anel reativo de quatro membros (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2021), e já teve suas propriedades antioxidante e antitumoral descritas na literatura (MIGUEL, 2010; SONBOLI *et al.*, 2010; MEADOWS *et al.*, 2002; CHAVERRI *et al.*, 2011; BANSAL *et al.*, 2007; COLE *et al.*, 2007; JIN *et al.*, 2010).

Conforme descrito na literatura, alguns dos mecanismos pelos quais o α -pineno atua desempenhando efeito antitumoral, incluem: indução de apoptose por aumento de EROs e ativação de caspases (MATSUO *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2017; HOU *et al.*, 2019); interrupção do ciclo celular especialmente na fase G2/M (CHEN *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2017; HOU *et al.*, 2019); e ação antimetastática (MATSUO *et al.*, 2011), por regulação negativa do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e inibição da ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B) e sua atividade transcricional (KHANG *et al.*, 2016).

5.4 DIFICULDADES NO DESENVOLVIMENTO DESTA REVISÃO

Uma das maiores dificuldades no desenvolvimento deste trabalho consistiu na ausência de parâmetros de categorização em intensidade (fraca, moderada, forte) e padronização da forma de apresentação dos resultados (IC50, %, TE/g) a respeito da atividade antioxidante dos óleos essenciais, na literatura disponível.

Além da dificuldade na interpretação dos valores trazidos pelos resultados dos artigos incluídos, o emprego de diferentes metodologias para determinação desses parâmetros, que se baseiam em reações diferentes e possuem calibrações e comparadores diferentes, leva a heterogeneidade dos resultados, inviabilizando a comparação direta de dados, o que não permitiu a realização de uma meta-análise. Outro aspecto a ser considerado é a utilização de um único método de análise por estudo, portanto sem corroborar os desfechos, que pode gerar interpretações dúbias e/ou relatos de “falsos” resultados.

Face ao exposto, a adoção de metodologias complementares, a padronização de abordagens e formas de apresentação de desfechos, capazes de gerar dados significativos e passíveis de serem comparados por diferentes grupos de pesquisa devem ser preconizados, pensando-se na melhoria dos estudos futuros, de modo a permitir a investigação precisa e real aplicação de óleos essenciais com capacidade antioxidante. Estes critérios contribuiriam para uma maior confiabilidade das evidências e tornariam mais acessíveis as informações sobre as propriedades biológicas dos óleos essenciais, visando o desenvolvimento de novos fármacos e novas aplicações destas substâncias para promoção da saúde humana.

6 CONCLUSÃO

Foi possível levantar evidências de que 29 óleos essenciais (Quadro 6) apresentam forte potencial antitumoral sobre linhagens celulares de câncer de pulmão, tendo apresentado valores de IC₅₀ < 30 µg/ml nos ensaios de avaliação da atividade antitumoral, de acordo com o determinado pelo Instituto Nacional Americano do Câncer. Identificou-se que estes óleos essenciais agem por diferentes mecanismos de ação, à saber: expressão de genes Cas e ativação de caspases, indução de estresse mitocondrial com alteração do balanço entre proteínas apoptóticas e antiapoptóticas, e por inibição do processo de angiogênese, processos relacionados à supressão tumoral por apoptose de células cancerosas.

Por meio da análise crítica dos diferentes ensaios químicos de avaliação da capacidade antioxidante foi possível elencar 19 óleos essenciais que desempenharam forte efeito (Quadro 3) em relação aos seus comparadores. Os resultados obtidos sugerem ação antioxidante destes óleos essenciais por meio de mecanismos de prevenção de geração e de eliminação de espécies reativas de oxigênio e radicais livres, por inibição da peroxidação lipídica, e por aumento da atividade do sistema de defesa antioxidante enzimático.

Considerando-se os óleos essenciais detentores de ambas as propriedades biológicas e com potencial de aplicação na promoção de saúde humana, foram identificados os OEs de *Artemisia indica*, *Citrus sinensis*, *Graptophyllum pictum*, *Juniperus communis*, *Perilla frutescens*, *Senecio graciliflorus*, *Syzygium aromaticum* e *Thymus vulgaris*. Entretanto, estes resultados não são suficientes para se estabelecer uma interrelação entre ambos os efeitos, o que reflete uma quebra de paradigma de que bons antioxidantes necessariamente apresentam potencial antitumoral, e vice-versa. Tais resultados, provavelmente devem-se aos diversos mecanismos de ação dos óleos essenciais.

REFERÊNCIAS

- AFOULOUS, S. *et al.* Chemical composition and anticancer, antiinflammatory, antioxidant and antimalarial activities of leaves essential oil of *Cedrelopsis grevei*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 56, p. 352–362, 2013.
- AHMADI, F.; SADEGHI, S.; MODARRESI, M.; ABIRI, R.; MIKAELI, A. Chemical composition, *in vitro* antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of the essential oil and methanolic extract of *Hymenocrater longiflorus* Benth., of Iran. **Food Chem. Toxicol.**, v. 48, p. 1137–1144, 2010.
- ALVES, C. Q. *et al.* Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2202–2210, 2010.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Statistics Center**. Disponível em: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org>. Acesso em: 01 fev. 2021.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-smallcell/chemotherapy.html>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-smallcell/chemotherapy.html>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Chemotherapy Side Effects**. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatmenttypes/chemotherapy/chemotherapy-side-effects>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- AMORATI, R.; FOTI, M. C.; VALGIMIGLI, L. Antioxidant activity of essential oils. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 46, p. 10835–10847, 2013.
- ANDRADE, M. A. *et al.* Anticancer Properties of Essential Oils: An Overview. **Current Cancer Drug Targets**, v. 18, n. 10, p. 957–966, 2018.
- ANGELINI, P. *et al.* Essential oil with anticancer activity: An overview. **Anticancer Plants: Natural Products and Biotechnological Implements**, v. 2, p. 207–231, 2018.
- ANTHONY, K. P.; DEOLU-SOBOGUN, S. A.; SALEH, M. A. Comprehensive assessment of antioxidant activity of essential oils. **Journal of Food Science**, v. 77, n. 8, p. 1–5, 2012.
- ANWAR, F. *et al.* Changes in composition and antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of fennel (*Foeniculum vulgare* mill.) fruit at different stages of maturity. **Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants**, v. 15, n. 2, p. 187–202, 2009.
- ARDIES, C. M. Inflammation as cause for scar cancers of the lung. **Integrative Cancer Therapies**, v. 2, n. 3, p. 238–246, 2003.
- ASADI-SAMANI, M. *et al.* A systematic review of Iran's medicinal plants with anticancer effects. **Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 21, n. 2, p. 143–153, 2016.
- ASHKENAZI, A. Targeting the extrinsic apoptotic pathway in cancer: lessons learned and future directions. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 2, p. 487–489, 2015.
- ASHRAFI, B. *et al.* Characterization of phytochemical composition and bioactivity assessment of *Pseudotrachydium kotschy* essential oils. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 9, p. 1676–1688, 2020a.
- ASHRAFI, B. *et al.* Investigation of the phytochemicals and bioactivity potential of essential oil from *Nepeta curvidens* Boiss. & Balansa. **South African Journal of Botany**, v. 135, p. 109–116, 2020b.

- ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Medicina baseada em evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática. **Revista da Imagem**, v. 20, p. 5, 1998.
- ATCC.org. "**A549 cell line: CCI-185 Product Description**". Disponível em: <https://www.atcc.org/Products/All/CCL-185.aspx>. Acesso em 01 mar. 2021.
- AZIZ, Z. A. A. *et al.* Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential - A Review. **Current Drug Metabolism**, v. 19, n. 13, p. 1100–1110, 2018.
- BANSAL, A. *et al.* Chemical composition and cytotoxic activity of the leaf essential oil of *Ocotea tonduzii* from Monteverde, Costa Rica. **Natural Product Communications**, v. 2, n. 7, p. 781–784, 2007.
- BAPTISTA-SILVA, S.; BORGES, S.; RAMOS, O. L.; PINTADO, M.; SARMENTO, B. The progress of essential oils as potential therapeutic agents: A review. **Journal of Essential Oil Research**, v. 32, n. 4, p. 279–295, 2020.
- BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.
- BARBOSA, M. R. *et al.* Geração e desintoxicação enzimática de espécies reativas de oxigênio em plantas. **Ciência Rural**, v. 44, n. 3, p. 453–460, 2014.
- BARRA, A.; CORONEO, V.; DESSI, S.; CABRAS, P.; ANGIONI, A. Chemical variability, antifungal and antioxidant activity of *Eucalyptus camaldulensis* essential oil from Sardinia. **Nat. Prod. Commun.**, v. 5, p. 329–335, 2010.
- BAYALA, B. *et al.* Anticancer activity of essential oils and their chemical componentes - a review. **American journal of cancer research**, v. 4, n. 6, p. 591–607, 2014.
- BILIA, A. R. *et al.* Essential Oils Loaded in Nanosystems: A Developing Strategy for a Successful Therapeutic Approach. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 1–14, 2014.
- BLOWMAN, K. *et al.* Anticancer Properties of Essential Oils and Other Natural Products. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 12, 2018.
- BOU, D. D. *et al.* Chemical composition and cytotoxicity evaluation of essential oil from leaves of *Casearia sylvestris*, its main compound α -zingiberene and derivatives. **Molecules**, v. 18, n. 8, p. 9477–9487, 2013.
- BOURGOU, S. *et al.* Bioactivities of black cumin essential oil and its main terpenes from Tunisia. **South African Journal of Botany**, v. 76, n. 2, p. 210–216, abr. 2010.
- BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1995.
- BRASIL. Portaria no 957, de 26 de Setembro de 2014. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/PCDT/ddt_capulmao_26092014.pdf. Acesso em: 27 fev. 2021.
- BREWER, M. S. Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 10, n. 4, p. 221–247, 2011.
- CANCER RESEARCH UK. **Chemotherapy treatment for lung cancer**. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/treatment/chemotherapy/chemotherapy-treatment>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- CAO, G.; ALESSIO, H. M.; CUTLER, R. G. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. **Free radical biology & medicine**, v. 14, n. 3, p. 303–311, 1993.

- CARDILE, V. *et al.* Essential oils of *Salvia bracteata* and *Salvia rubifolia* from Lebanon: chemical composition, antimicrobial activity and inhibitory effect on human melanoma cells. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, n. 2, p. 265–272, 2009.
- CARVALHO, A. A. *et al.* Antitumor phenylpropanoids found in essential oils. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.
- CASTRO, M. A. *et al.* *Citrus reticulata* peel oil inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation in culture and implanted in nude mice. **Food and Function**, v. 9, n. 4, p. 2290–2299, 2018.
- CHA, J. D.; KIM, Y. H; KIM, J. Y. “Essential oil and 1,8-cineole from *Artemisia lavandulaefolia* induces apoptosis in KB Cells via mitochondrial stress and caspase activation,” **Food Science and Biotechnology**, vol. 19, no. 1, pp. 185–191, 2010.
- CHAVERRI, C.; DÍAZ, C.; CICCÍO, J. F. Leaf essential oil of *Manekia naranjoana* (Piperaceae) from Costa Rica and its cytotoxic activity. **Natural Product Communications**, v. 6, n. 1, p. 145–148, 2011.
- CHEN, C. C. *et al.* Chemical constituents and anticancer activity of *Curcuma zedoaria* roscoe essential oil against non-small cell lung carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 47, p. 11418–11427, 2013.
- CHEN, C. T. *et al.* Dual targeting of tumor angiogenesis and chemotherapy by endostatin-cytosine deaminase-uracil phosphoribosyltransferase. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 10, n. 8, p. 1327–1336, 2011.
- CHEN, F. *et al.* Ultrasound pre-treatment combined with microwave-assisted hydrodistillation of essential oils from *Perilla frutescens* (L.) Britt. leaves and its chemical composition and biological activity. **Industrial Crops and Products**, v. 143, 2020.
- CHEN, M. F. *et al.* Vitamin C Protects Against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Damage Without Reducing Its Effectiveness in C57BL/6 Mice Xenografted With Lewis Lung Carcinoma. **Nutrition and Cancer**, 2014.
- CHEN, Z. *et al.* Non-small-cell lung cancers: A heterogeneous set of diseases. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 8, p. 535–546, 2014.
- CHUANGBUNYAT, J. *et al.* A comparative study of the essential oil from flowers and fruits of *Lepisanthes rubiginosa* (Roxb.) Leenh. **Acta Pharmaceutica Scientia**, v. 53, n. 4, p. 535–542, 2011.
- CHUNG, K. S. *et al.* B-Caryophyllene in the essential oil from *Chrysanthemum boreale* induces G1 phase cell cycle arrest in human lung cancer cells. **Molecules**, v. 24, n. 20, 18 out. 2019.
- CIRCU, M. L.; AW, T. Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 48, n. 6, p. 749-762, 2010.
- COLE, R. A. *et al.* Chemical composition and cytotoxic activity of the leaf essential oil of *Eugenia zuchowskiae* from Monteverde, Costa Rica. **Journal of Natural Medicines**, v. 61, n. 4, p. 414–417, 2007.
- COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 5, p. 376–380, 1997.
- COOK, J. A.; GIUS, D.; WINK, D. A.; KRISHNA, M. C.; RUSSO, A.; MITCHELL, J. B. Oxidative stress, redox, and the tumor microenvironment. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, p. 259-266, 2004.
- COUNSELL C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. **Annals of Internal Medicine**. v. 127, p. 380–387, 1997.

- CUSTÓDIO, M. A. D. 2013. **Análise de fatores preditivos para tumorigenese no câncer de pulmão**. 54 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, 2013.
- DANDLEN, S. A.; LIMA, A. S.; MENDES, M. D.; MIGUEL, M. G.; FALEIRO, M. L.; SOUSA, M. J.; PEDRO, L. G.; BARROSO, J. G.; FIGUEIREDO, A. C. Antioxidant activity of six Portuguese thyme species essential oils. **Flavour Fragr. J.**, v. 25, p. 150-155, 2010.
- DAR, M. Y. *et al.* Chemical composition, *in vitro* cytotoxic and antioxidant activities of the essential oil and major constituents of *Cymbopogon jawarancusa* (Kashmir). **Food Chemistry**, v. 129, n. 4, p. 1606–1611, 2011.
- DE ALENCAR, D. C. *et al.* Chemical composition of the essential oil from the leaves of *Anaxagorea brevipes* (Annonaceae) and evaluation of its bioactivity. **Natural Product Research**, v. 30, n. 9, p. 1088–1092, 2015.
- DE ALMEIDA, V. L. *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.
- DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; WELCH, V. A. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2** (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 05 maio 2021.
- DHIFI, W. *et al.* Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. **Medicines**, v. 3, n. 4, p. 25, 2016.
- DO NASCIMENTO, K. F. *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 210, p. 351–358, 10 jan. 2018.
- DUARTE, R. L. M.; PASCHOAL, M. E. M. Marcadores moleculares no câncer de pulmão: papel prognóstico e sua relação com o tabagismo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 1, p. 56-65, 2005.
- EDRIS, A. E. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 21, n. 4, p. 308-323, 2007.
- EDZIRI, H.; MASTOURI, M.; CHÉRAIF, I.; AOUINI, M. Chemical composition and antibacterial, antifungal and antioxidant activities of the flower oil of *Retama raetam* (Forssk.) Webb from Tunisia. **Nat. Prod. Res.**, v. 24, p. 789-796, 2010.
- ELSHARKAWY, E.; ALJOHAR, H.; DONIA, A. Comparative Study of Antioxidant and Anticancer Activity of *Thuja orientalis* Growing in Egypt and Saudi Arabia. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 5, p. 1–9, 2017.
- ERDOGAN, A.; ÖZKAN, A. A comparative study of cytotoxic, membrane and DNA damaging effects of *Origanum majorana*'s essential oil and its oxygenated monoterpene component linalool on parental and epirubicin-resistant H1299 cells. **Biologia (Poland)**, v. 68, n. 4, p. 754–761, 2013.
- FARAG, M. A. Chemical composition and biological activities of *Asimina triloba* leaf essential oil. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, n. 10, p. 982–986, 2009.
- FARAG, M. A. M. A.; AL-MAHDY, D. A. D. A. Comparative study of the chemical composition and biological activities of *Magnolia grandiflora* and *Magnolia virginiana* flower essential oils. **Natural Product Research**, v. 27, n. 12, p. 1091–1097, 2013.

- FAZELIFAR, P.; TABRIZI, M. H.; RAFIEE, A. The *Arachis hypogaea* Essential Oil Nanoemulsion as an Efficient Safe Apoptosis Inducer in Human Lung Cancer Cells (A549). **Nutrition and Cancer**, p. 9, 2020.
- FERLAY J.; ERVIK M.; LAM F.; COLOMBET M.; MERY L.; PIÑEROS M.; ZNAOR A.; SOERJOMATARAM I.; BRAY F. (2020). **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 20 jul. 2020.
- FERREIRA, A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **RAMB.**, v. 43, n. 1, p. 61-8, 1997.
- FIRUZI, O.; ASADOLLAHI, M.; GHOLAMI, M.; JAVIDNIA, K. Composition and biological activities of essential oils from four *Heracleum* species. **Food Chem.**, v. 122, p. 117-122, 2010.
- FOGANG, H. P. D. *et al.* In vitro biological activities of seed essential oils from the Cameroonian spices *Afrostryax lepidophyllus* Mildbr. and *Scorodophloeus zenkeri* Harms rich in sulfur-containing compounds. **Chem Biodiv**, v. 11, n. 1, p. 161–169, 2014.
- FONG, K. M.; SEKIDO, Y; MINNA, J. D. Molecular pathogenesis of lung cancer. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 118, n. 6, p. 1136-1152, 1999.
- FORMAGIO, A. S. N. *et al.* Composition and evaluation of the anti-inflammatory and anticancer activities of the essential oil from *Annona sylvatica* A. St.-Hil. **Journal of Medicinal Food**, v. 16, n. 1, p. 20–25, 2013.
- FRANK, M. B. *et al.* Frankincense oil derived from *Boswellia carteri* induces tumor cell specific cytotoxicity. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 9, n. 6, 2009.
- FRESE, M.; ROUSSEAU, D. M.; WIKLUND, J. The emergence of evidence-based entrepreneurship. **Entrepreneurship theory and Practice**, v. 38, n. 2, p. 209-216, 2014.
- GABRIELLI, B.; BROOKS, K.; PAVEY, S. Defective cell cycle checkpoints as targets for anti-cancer therapies. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3, n. 9, 2012.
- GARDI, C.; VALACCHI, G. Cigarette smoke and ozone effect on murine inflammatory responses. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1259, n. 1, p. 104-111, 2012.
- GAUTAM, N.; MANTHA, A. K.; MITTAL, S. Essential Oils and Their Constituents as Anticancer Agents: A Mechanistic View. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–23, 2014.
- GHOLIVAND, M. B.; RAHIMI-NASRABADI, M.; BATOOLI, H.; EBRAHIMABADI, A. H. Chemical composition and antioxidant activities of the essential oil and methanol extracts of *Psammogeton canescens*. **Food Chem. Toxicol.**, v. 48, p. 24-28, 2010.
- GIARD, D. J. *et al.* In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 51, n. 5, p. 1417–1423, 1973.
- GLASS, G. V. Primary, secondary, and meta-analysis of research. **Educational researcher**, v. 5, n. 10, p. 3-8, 1976.
- GLOBOCAN. **Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020**. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/pressrelease/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

- GLOBOCAN. **Population Fact Sheets - Brazil**. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 01 abril 2021.
- GOURINE, N.; YOUSFI, M.; BOMBARDA, I.; NADJEMI, B.; GAYDOU, E. Seasonal variation of chemical composition and antioxidant activity of essential oil from *Pistacia atlantica* Desf. leaves. **J. Am. Oil Chem. Soc.**, v. 87, p. 157-166, 2010.
- GOURINE, N.; YOUSFI, M.; BOMBARDA, I.; NADJEMI, B.; STOCKER, P.; GAYDON, E. M. Antioxidant activities and chemical composition of essential oil of *Pistacia atlantica* from Algeria. **Ind. Crop Prod.**, v. 31, p. 203-208, 2010.
- GOZE, I.; ALIM, A.; CETINUS, S. A.; CETIN, A.; DURMUS, N.; ATAS, A. T.; VURAL, N. In vitro antimicrobial, antioxidant, and antispasmodic activities and the composition of the essential oil of *Origanum acutidens* (Hand.-Mazz.) letswaart. **J. Med. Food**, v. 13, p. 705-709, 2010.
- GRIDELLI, C. *et al.* Non-small-cell lung cancer. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-16, 2015.
- GUERRINI, A. *et al.* Cytotoxic Effect and TLC Bioautography-Guided Approach to Detect Health Properties of Amazonian *Hedyosmum sprucei* Essential Oil. **Evidencebased Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 8, 2016.
- HAHN, W. C.; WEINBERG, R. A. Rules for making human tumor cells. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 20, p. 1593–1603, 2002.
- HALOUI, E.; MARZOUK, Z.; MARZOUK, B.; BOUFFIRA, I.; BOURAOUI, A.; FENINA, N. Pharmacological activities and chemical composition of the *Olea europaea* L. leaf essential oils from Tunisia. **J. Food Agr. Environ.**, v. 8, p. 204-208, 2010.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.
- HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; WELCH, V. A. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2** (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 05 maio 2021.
- HOLLOWAY, J. W.; SAVARIMUTHU FRANCIS, S.; FONG, K. M.; YANG, I. A. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. **Respirology**, v. 17, n. 4, p. 590-600, 2012.
- HONG, S. L. *et al.* Essential oil content of the rhizome of *Curcuma purpurascens* Bl. (Temu Tis) and its antiproliferative effect on selected human carcinoma cell lines. **Scientific World Journal**, v. 2014, p. 7, 2014.
- HOU, J. *et al.* A-Pinene induces apoptotic cell death via caspase activation in human ovarian cancer cells. **Medical Science Monitor**, v. 25, p. 6631–6638, 2019.
- HOU, L.; WANG, S.; DOU, C.; ZHANG, X.; YU, Y.; ZHENG, Y.; AVULA, U.; HOXHA, M.; DÍAZ, A.; MCCracken, J.; BARRETTA, F.; MARINELLI, B.; BERTAZZI, P. A.; SCHWARTZ, J.; BACCARELLI, A. A. Air pollution exposure and telomere length in highly exposed subjects in Beijing, China: A repeated-measure study. **Environment international**, v. 48, p. 71-77, 2012.
- HU, H. H.; ZHENG, X.; HU, H. H. Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activity of the essential oil from the leaves of *Acanthopanax leucorrhizus* (Oliv.) Harms. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 34, n. 2, p. 618–623, 2012.
- HUNTER, J. E.; SCHMIDT, F. L. **Methods of meta-analysis: Correcting error and bias in research findings**. Sage, 2004. In: PEREIRA, R. S.; SANTOS, I. C.; OLIVEIRA, K. D. S.; LEAO, N. C. A. Metanálise como instrumento de pesquisa: uma

- revisão sistemática dos estudos bibliométricos em administração. **RAM, Rev. Adm. Mackenzie**, São Paulo, v. 20, n. 5, 2019.
- HUSSAIN, A. I. *et al.* Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of basil (*Ocimum basilicum*) essential oils depends on seasonal variations. **Food Chemistry**, v. 108, n. 3, p. 986–995, 2008.
- INAMURA, K. Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification. **Frontiers in oncology**, v. 7, p. 193, 2017.
- INOUE, S.; TAKIZAWA, T.; YAMAGUCHI, H. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 47, n. 5, p. 565–73, 2001.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Como surge o câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estatísticas de câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **O que é câncer?**. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/oque-e-cancer>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer: Câncer de Pulmão**. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- ITANI, W. S. *et al.* Anti-colon cancer components from lebanese sage (*Salvia libanotica*) essential oil: mechanistic basis. **Cancer Biology and Therapy**, v. 7, n. 11, p. 1765–1773, 2008.
- JEMAL, A.; BRAY, F.; FERLAY, J. Global Cancer Statistics: 2011. **CA Cancer J Clin**, v. 61, n. 2, p. 22, 69–90, 2011.
- JEONG, J. B.; CHOI, J.; LOU, Z.; JIANG, X.; LEE, D. S. H. Patchouli alcohol, an essential oil of *Pogostemon cablin*, exhibits antitumorigenic activity in human colorectal cancer cells. **International Immunopharmacology**, v. 16, n. 2, p. 184–190, 2013.
- JIA, H. L.; JI, Q. L.; XING, S. L.; ZHANG, P. H.; ZHU, G. L.; WANG, X. H. Chemical composition and antioxidant, antimicrobial activities of the essential oils of *Thymus marschallianus* Will. and *Thymus proximus* Serg. **J. Food Sci.**, v. 75, p. 59–65, 2010.
- JIANGSEUBCHATVEERA, N. *et al.*, The chemical constituents and the cytotoxicity, antioxidant and antibacterial activities of the essential oil of *Graptophyllum pictum* (L.) Griff. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 18, n. 1, p. 11–17, 2015.
- JIN, K. S. *et al.*, α -pinene triggers oxidative stress and related signaling pathways in A549 and HepG2 cells. **Food Science and Biotechnology**, v. 19, n. 5, p. 1325–1332, 2010.
- JOSHI, S. C.; VERMA, A. R.; MATHELA, C. S. Antioxidant and antibacterial activities of the leaf essential oils of Himalayan Lauraceae species. **J. Chem. Toxicol.**, v. 48, p. 37–40, 2010.
- KANG, E. *et al.*, α -Pinene inhibits tumor invasion through downregulation of nuclear factor (NF)- κ B-regulated matrix metalloproteinase-9 gene expression in MDA-MB231 human breast cancer cells. **Applied Biological Chemistry**, v. 59, n. 4, p. 511–516, 2016.
- KARAN, T. *et al.*, Inhibition of various cancer cells proliferation of bornyl acetate and essential oil from *Inula graveolens* (Linnaeus) Desf. **Records of Natural Products**, v. 12, n. 3, p. 273–283, 2018.

- KEAWSA-ARD, S. *et al.*, Chemical constituents and antioxidant and biological activities of the essential oil from leaves of *Solanum spirale*. **Natural Product Communications**, v. 7, n. 7, p. 955–958, 2012.
- KEAWSA-ARD, S. *et al.*, Essential oil of *Solanum spirale* fruits and its biological activities. **Chiang Mai Journal of Science**, v. 43, n. 3, p. 546–554, 2016.
- KHAMSAN, S. *et al.*, Antimalarial, Anticancer, Antimicrobial Activities and Chemical Constituents of Essential oil from the Aerial Parts of *Cyperus kyllingia* Endl. **Records of Natural Products**, v. 5, n. 4, p. 324–327, 2011.
- KI, Y. W. *et al.*, JNK and p38 MAPK regulate oxidative stress and the inflammatory response in chlorpyrifos-induced apoptosis. **Toxicology Letters**, v. 218, n. 3, p. 235–245, 2013.
- KLAUNIG, J. E.; KAMENDULIS, L. M.; HOCEVAR, B. A. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. **Toxicologic Pathology**, v. 38, n. 1, p. 96–109, 2010.
- KOSMO, D. F. **Avaliação da citotoxicidade da fase vapor do óleo essencial de *Jasminum officinale* em Calu-3 (adenocarcinoma de pulmão) e 3T3. (fibroblastos)**. 2017. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas Universidade Estadual de Ponta Grossa), Ponta Grossa, 2017.
- KULISIC-BILUSIC, T.; BLAZEVIC, I.; DEJANOVIC, B.; MILOS, M.; PIFAT, G. Evaluation of the antioxidant activity of essential oils from caper (*Capparis spinosa*) and sea fennel (*Crithmum maritimum*) by different methods. **J. Food Biochem.**, v. 34, p. 286–302, 2010.
- KUMAR, A. *et al.*, An essential oil and its major constituent isointermedeol induce apoptosis by increased expression of mitochondrial cytochrome c and apical death receptors in human leukaemia HL-60 cells. **Chemico-Biological Interactions**, v. 171, n. 3, p. 332–347, 2008.
- KUMAR, M.; NAGPAL, R.; HEMALATHA R.; VERMA, V.; KUMAR, A.; SINGH, S.; MAROTTA, F.; JAIN, S.; YADAV, H. Targeted cancer therapies: the future of cancer treatment. **Acta Biomed**, v. 83, n. 3, p. 220–233, 2012.
- KUMAR, V; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran-Patologia**. Elsevier Brasil, 2005.
- LI, N. *et al.*, Volatile oil from *Alpinia officinarum* promotes lung cancer regression *in vitro* and *in vivo*. **Food and Function**, v. 9, n. 9, p. 4998–5006, 2018.
- LI, R. *et al.* Extraction of essential oils from garlic (*Allium sativum*) using ligarine as solvent and its immunity activity in gastric cancer rat. **Medicinal Chemistry Research**, v. 19, n. 9, p. 1092–1105, 2010.
- LONE, S. H. *et al.*, Essential oil composition of *Senecio graciliflorus* DC: comparative analysis of different parts and evaluation of antioxidant and cytotoxic activities. **Phytomedicine**, v. 21, n. 6, p. 919–925, 2014.
- LOWE, F. J.; LUETTICH, K.; GREGG, E. O. Lung cancer biomarkers for the assessment of modified risk tobacco products: an oxidative stress perspective. **Biomarkers**, v. 18, n. 3, p. 183–195, 2013.
- LYRA, C. S. **A aromaterapia científica na visão psiconeuroendocrinoimunológica: um panorama atual da aromaterapia clínica e científica no mundo e da psiconeuroendocrinoimunologia**. 2009. 174 f. Dissertação (Mestrado – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo), São Paulo, 2010.
- MACHADO, B. F. M. T.; FERNANDES, A. J. Óleos Essenciais: Aspectos Gerais e Usos em Terapias Naturais. **Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 2, p. 105–127, 2011.

- MARCO, G.J. A rapid method for evaluation of antioxidants. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 45, p. 594–598, 1968.
- MAROTTI, M. *et al.* Effects of variety and ontogenic stage on the essential oil composition and biological activity of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). **Journal of Essential Oil Research**, v. 6, n. 1, p. 57–62, 1994.
- MARTINDALE J. L.; HOLBROOK, N. J. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. **Journal of Cellular Physiology**, v. 192, n. 1, p. 1–15, 2002.
- MARTINO, L.; FEO, V.; FRATIANNI, F.; NAZZARO, F. Chemistry, antioxidant, antibacterial and antifungal activities of volatile oils and their components. **Nat. Prod. Commun.**, v. 5, p. 1741-1750, 2010.
- MATÉS, J. M.; SEGURA, J. A.; ALONSO, F. J.; MÁRQUEZ, J. Oxidative stress in apoptosis and cancer: an update. **Archives of toxicology**, v. 86, n. 11, p. 1649-1665, 2012.
- MATSUO, A. L. *et al.* α -pinene isolated from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 411, n. 2, p. 449–454, 2011.
- MCILWAIN, D. R.; BERGER, T.; MAK, T. W. Caspase functions in cell death and disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 5, n. 4, p. 1–28, 2013.
- MEADOWS, M. S. *et al.* Phase II Trial of Perillyl Alcohol in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **International Journal of Gastrointestinal Cancer**, v. 32, n. 2–3, p. 125–128, 2002.
- MELO, A. C. D. 2011. **Estudo epidemiológico de biomarcadores em câncer de pulmão não pequenas células**. 147 f. Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional do Câncer - INCA, Rio de Janeiro, 2011.
- MESSIAS, K. L. S. Dossiê dos Antioxidantes. **Revista Food Ingredients Brasil**, v. 15, n. 6, p. 16-30, 2009.
- MIGUEL, M. G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: A short review. **Molecules**, v. 15, n. 12, p. 9252–9287, 2010.
- MIMICA-DUKIĆ, N. *et al.* Essential oils as powerful antioxidants: Misconception or scientific fact? **ACS Symposium Series**, v. 1218, p. 187–208, 2016.
- MITOSHI, M. *et al.* Effects of essential oils from herbal plants and citrus fruits on DNA polymerase inhibitory, cancer cell growth inhibitory, antiallergic, and antioxidant activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 45, p. 11343–11350, 2012.
- MODZELEWSKA, A. *et al.* Sesquiterpenes: Natural products that decrease cancer growth. **Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents**, v. 5, n. 5, p. 477–499, 2005.
- MOHER, D. *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. 6, 2009.
- MOLINA, J. R. *et al.* Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 5, p. 584–594, 2008.
- MØLLER, P.; FOLKMANN, J. K.; FORCHHAMMER, L.; BRÄUNER, E. V.; DANIELSEN, P. H.; RISOM, L.; LOFT, S. Air pollution, oxidative damage to DNA, and carcinogenesis. **Cancer letters**, v. 266, n. 1, p. 84-97, 2008.
- MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55–63, 1983.

- MULROW, C. D.; COOK, D. J.; F. DAVIDOFF. Systematic reviews: Critical links in the great chain of evidence. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 5, p. 389–390, 1997.
- MURTHY, K. N. C.; JAYAPRAKASHA, G. K.; PATIL, B. S. D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells. **Life Sciences**, v. 91, n. 11-12, p. 429–439, 2012.
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. "**PubChem Compound Summary for CID 6654, alpha-Pinene**", PubChem, Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alpha-Pinene>. Acesso em: 26 mar. 2021.
- NEBBIOSO, A. *et al.* Cancer epigenetics: Moving forward. **PLoS Genetics**, v. 14, n. 6, p. 1–25, 2018.
- NIKŠIĆ, H. *et al.* *In vitro* antiproliferative activity of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) leaves essential oil. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 18, n. 5, p. 480–491, 1 set. 2019.
- NIU, Q. L. *et al.* *Croton tiglium* essential oil compounds have anti-proliferative and pro-apoptotic effects in A549 lung cancer cell lines. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, 2020.
- OKOH, O. O.; SADIMENKO, A. P.; AFOLAYAN, A. J. Comparative evaluation of the antibacterial activities of the essential oils of *Rosmarinus officinalis* L. obtained by hydrodistillation and solvent free microwave extraction methods. **Food Chemistry**, v. 120, n. 1, p. 308–312, 2010.
- OLIVEIRA, N. F. P. *et al.* Metilação de DNA e Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 4, p. 493–499, 2010.
- OLIVEIRA, P. F. *et al.* Cytotoxicity screening of essential oils in cancer cell lines. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, n. 2, p. 183–188, mar. 2015.
- ONCOGUIA. **Quimioterapia do Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células**. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-do-cancer-depulmao-de-nao-pequenas-celulas/1571/1220/>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- ONCOGUIA. **Quimioterapia para Câncer de Pulmão de Pequenas Células**. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-para-cancer-depulmao-de-pequenas-celulas/1592/1221/>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- ÖZKAN, A. *et al.* Antitumoral and antioxidant effect of essential oils and *in vitro* antioxidant properties of essential oils and aqueous extracts from *Salvia pisdica*. **Biologia**, v. 65, n. 6, p. 990–996, 2010.
- ÖZKAN, A.; ERDOĞAN, A. A comparative evaluation of antioxidant and anticancer activity of essential oil from *Origanum onites* (Lamiaceae) and its two major phenolic components. **Turkish Journal of Biology**, v. 35, p. 735-742, 2011.
- ÖZKAN, A.; ERDOĞAN, A. Evaluation of cytotoxic, membrane, and DNA damaging effects of *Thymus revolutus* Célak essential oil on different cancer cells. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 47, n. 2, p. 702–714, 2017.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.
- PARK, K. H. *et al.* A new cytotoxic guaianolide from *Chrysanthemum boreale*. **Fitoterapia**, v. 80, n. 1, p. 54–56, 2009.
- PARK, K. S.; LIANG, M. C.; RAISER, D. M.; ZAMPONI, R.; ROACH, R. R.; CURTIS, S. J.; WALTON, Z.; SCHAFFER, B. E.; ROAKE, C. M.; ZMOOS, A. F.; KRIEGEL, C.; WONG, K. K.; SAGE, J.; KIM, C. F. Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer. **Cell cycle**, v. 10, n. 16, p. 2806-2815, 2011.

- PATIL, R. P.; NIMBALKAR, M. S.; JADHAV, U. U.; DAWKAR, V. V.; GOVINDWAR, S. P. Antiaflatoxic and antioxidant activity of an essential oil from *Ageratum conyzoides* L. **J. Sci. Food Agr.**, v. 90, p. 608-614, 2010.
- PEREIRA, F. G. *et al.* Cytotoxic effects of the essential oil from leaves of *Casearia Sylvestris* Sw. (Salicaceae) and its nanoemulsion on A549 tumor cell line. **Boletim Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 16, n. 5, p. 506–512, 2017.
- PEREIRA, R. S.; SANTOS, I. C.; OLIVEIRA, K. D. S.; LEAO, N. C. A. Metanálise como instrumento de pesquisa: uma revisão sistemática dos estudos bibliométricos em administração. **RAM, Rev. Adm. Mackenzie**, São Paulo, v. 20, n. 5, 2019.
- PIOCHON-GAUTHIER, M. *et al.* The essential oil of *Populus balsamifera* buds: Its chemical composition and cytotoxic activity. **Natural Product Communications**, v. 9, n. 2, p. 257–260, 2014.
- POLITEO, O.; JUKIC, M.; MILOS, M. Comparison of chemical composition and antioxidant activity of glycosidically bound and free volatiles from clove (*Eugenia caryophyllata* Thumb.). **J. Food Biochem.**, v. 34, p. 129-141, 2010.
- PUDEŁEK, M. *et al.* Therapeutic potential of monoterpene α -thujone, the main compound of *Thuja occidentalis* L. essential oil, against malignant glioblastoma multiforme cells *in vitro*. **Fitoterapia**, v. 134, n. January, p. 172–181, 2019.
- RAMADAN, M. M. *et al.* Essential oils from Egyptian aromatic plants as antioxidant and novel anticancer agents in human cancer cell lines. **Grasas y Aceites**, v. 66, n. 2, 2015.
- RASHID, S. *et al.* Chemical composition, antimicrobial, cytotoxic and antioxidant activities of the essential oil of *Artemisia indica* Willd. **Food Chemistry**, v. 138, n. 1, p. 693–700, 2013.
- RAUT, J. S.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 250–264, 2014.
- RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; YANG, M.; RICEEVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 9-10, p. 1231–1237, 1999.
- REISZ, J. A. *et al.* Effects of ionizing radiation on biological molecules - mechanisms of damage and emerging methods of detection. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 21, n. 2, p. 260–292, 2014.
- REUTER, S. *et al.* Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? **Free Radical Biology and Medicine**, v. 49, n. 11, p. 1603–1616, 2010.
- RICHARDSON, W. S. *et al.* The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. **ACP Journal Club**. v. 123; p. A12–13, 1995.
- RODRIGUES K. K. D. C. 2013. **Estudos dos efeitos oxidantes sobre a resposta inflamatória pulmonar em camundongos expostos à fumaça do cigarro**. 72 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Ouro Preto, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Bioquímica Metabólica e Fisiologia. Ouro Preto, 2013.
- RUBIOLO, P. *et al.* Essential oils and volatiles: Sample preparation and analysis. A review. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. 5, p. 282–290, 2010.
- RUFINO, M. D. S. M. *et al.* Metodologia científica: determinação da atividade antioxidante total em frutas pela captura do radical livre DPPH. **Embrapa Agroindústria Tropical-Comunicado Técnico (INFOTECA-E)**, 2007.
- RUSSO, R. *et al.* Exploitation of Cytotoxicity of Some Essential Oils for Translation in Cancer Therapy. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1–9, 2015.

- SABRY, O. M. M.; SAYED, A. M. E.; ALSHALMANI, S. K. GC/MS analysis and potential cytotoxic activity of *Haplophyllum tuberculatum* essential oils against lung and liver cancer cells. **Pharmacognosy Journal**, v. 8, n. 1, p. 66–69, 2016.
- SAEI-DEHKORDI, S. S.; TAJIK, H.; MORADI, M.; KHALIGHI-SIGAROODI, F. Chemical composition of essential oils in *Zataria multiflora* Boiss. from different parts of Iran and their radical scavenging and antimicrobial activity. **Food Chem. Toxicol.**, v. 48, p. 1562-1567, 2010.
- SAJID, A. A. *et al.* *Pinus roxburghii* essential oil anticancer activity and chemical composition evaluation. **EXCLI Journal**, v. 17, p. 233–245, 2018.
- SANGANI, R. G.; GHIO, A. J. Lung injury after cigarette smoking is particle related. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 6, p. 191, 2011.
- SANSEERA, D. *et al.* Chemical composition and biological activities of the essential oil from leaves of *Cleidion javanicum* Bl. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, v. 15, n. 2, p. 186–194, 2012.
- SANTINI, D. *et al.* Natural History of Non-Small-Cell Lung Cancer with Bone Metastases. **Scientific Reports**, v. 5, n. November, p. 1–9, 2015.
- SATO, M.; SHAMES, D. S.; GAZDAR, A. F.; MINNA, J. D. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. **Journal of thoracic oncology**, v. 2, n. 4, p. 327-343, 2007.
- SCALVENZI, L. *et al.* *Myrcia splendens* (Sw.) DC. (syn. *M. fallax* (Rich.) DC.) (Myrtaceae) essential oil from Amazonian Ecuador: A chemical characterization and bioactivity profile. **Molecules**, v. 22, n. 7, p. 1–12, 2017.
- SEAL, S. *et al.* Vapor of Volatile Oils from *Litsea cubeba* Seed Induces Apoptosis and Causes Cell Cycle Arrest in Lung Cancer Cells. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. 1–11, 2012.
- SEKIDO, Y.; FONG, K. M.; MINNA, J. D. Molecular genetics of lung cancer. **Annual review of medicine**, v. 54, n. 1, p. 73-87, 2003.
- SHAPIRO, J. A.; JACOBS, E. J.; THUN, M. J. Cigar smoking in men and risk of death from tobacco-related cancers. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 92, n.4, p. 333-337, 2000.
- SHARIFI-RAD, J. *et al.* Biological activities of essential oils: From plant chemoecology to traditional healing systems. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 55, 2017.
- SHARIFI-RAD, M. *et al.* Carvacrol and human health: A comprehensive review. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 9, p. 1675–1687, 2018.
- SHARMA, P. R. *et al.* Anticancer activity of an essential oil from *Cymbopogon flexuosus*. **Chemico-Biological Interactions**, v. 179, n. 2–3, p. 160–168, 2009.
- SILVA, C. T. DA; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 38–42, 2014.
- SILVA, H. A. P.; MAINENTI, P.; LAIZO, A. O papel de marcadores tumorais no câncer de pulmão: revisão da literatura. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. 4, p. 597604, 2015.
- SINGH, H. P.; KAUR, S.; MITTAL, S.; BATISH, D. R.; KOHLI, R. K. In vitro screening of essential oil from young and mature leaves of *Artemisia scoparia* compared to its major constituents for free radical scavenging activity. **Food Chem. Toxicol.**, v. 48, p. 1040-1044, 2010a.
- SINGH, P.; SHUKLA, R.; PRAKASH, B.; KUMAR, A.; SINGH, S.; MISHRA, P. K.; DUBEY, N. K. Chemical profile, antifungal, antiaflatoxigenic and antioxidant activity of *Citrus maxima* Burm. and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oils and their cyclic monoterpene, DL-limonene. **J. Chem. Toxicol.**, v. 48, p. 1734-1740, 2010b.

- SOBRAL, M. V. *et al.* Antitumor Activity of Monoterpenes Found in Essential Oils. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 35, 2014.
- SOKMEN, A. *et al.* Constituents of essential oil of *Origanum minutiflorum* and its *in vitro* antioxidant, scolicidal and anticancer activities. **Journal of King Saud University - Science**, v. 32, n. 4, p. 2377–2382, 2020.
- SOLDANI, C.; SCOVASSI, A. I. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 cleavage during apoptosis: an update. **Apoptosis**, v. 7, n. 4, p. 321–328, 2002.
- SONBOLI, A. *et al.* Composition, Cytotoxicity and Antioxidant Activity of the Essential Oil of *Dracocephalum surmandinum* from Iran. **Natural Product Communications**, v. 1, n. 4, p. 9–12, 2010.
- SOSA, V.; MOLINÉ, T.; SOMOZA, R.; PACIUCCI, R.; KONDOH, H.; LLEONART, M. E. Oxidative stress and cancer: an overview. **Ageing research reviews**, v. 12, n. 1, p. 376–390, 2013.
- SRINIVASAN, K. Antioxidant Potential of Spices and Their Active Constituents. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 54, n. 3, p. 352–372, 2014.
- STEVENS, K. R. Systematic reviews: the heart of evidence-based practice. **AACN clinical issues**, v. 12, n. 4, p. 529–538, 2001.
- STORZ, P. *et al.* Reactive oxygen species in tumor progression. **Front Biosci**, v. 10, n. 1–3, p. 1881–1896, 2005.
- SU, Y. C. *et al.* Composition and *in vitro* anticancer activities of the leaf essential oil of *Neolitsea variabilissima* from Taiwan. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 4, p. 531–532, 2013.
- SU, Y. C. *et al.* Composition, anticancer, and antimicrobial activities *in vitro* of the heartwood essential oil of *Cunninghamia lanceolata* var. *konishii* from Taiwan. **Natural Product Communications**, v. 7, n. 9, p. 1245–1247, 2012.
- SU, Y. C. *et al.* Composition, *in vitro* cytotoxic, and antimicrobial activities of the flower essential oil of *Diospyros discolor* from Taiwan. **Natural Product Communications**, v. 10, n. 7, p. 1311–1314, 2015.
- SU, Y. C.; HO, C. L. Composition, *in vitro* anticancer, and antimicrobial activities of the leaf essential oil of *Machilus mushaensis* from Taiwan. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 2, p. 273–275, 2013.
- SUANARUNSAWAT, T.; AYUTTHAYA, W.D.N.; SONGSAK, T.; THIRAWARAPAN, S.; POUNGSHOMPOO, S. Antioxidant activity and lipid-lowering effect of essential oils extracted from *Ocimum sanctum* L. leaves in rats fed with a high cholesterol diet. **J. Clin. Biochem. Nutr.**, v. 46, p. 52–59, 2010.
- SUN, Z. *et al.* Chemical composition and anti-inflammatory, cytotoxic and antioxidant activities of essential oil from leaves of *Mentha piperita* grown in China. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, 2014.
- SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.
- SYLVESTRE, M. *et al.* Chemical composition and anticancer activity of leaf essential oil of *Myrica gale* L. **Phytomedicine**, v. 12, n. 4, p. 299–304, 2005.
- SYLVESTRE, M. *et al.* Chemical composition of leaf essential oil of *Hedyosmum arborescens* and evaluation of its anticancer activity. **Natural Product Communications**, v. 2, n. 12, p. 1269–1272, 2007.
- SYLVESTRE, M. *et al.* Essential oil analysis and anticancer activity of leaf essential oil of *Croton flavens* L. from Guadeloupe. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, n. 1, p. 99–102, 2006.

- SYLVESTRE, M.; LONGTIN, A. P. A.; LEGAULT, J. Volatile leaf constituents and anticancer activity of *Bursera simaruba* (L.) sarg. Essential oil. **Natural Product Communications**, v. 2, n. 12, p. 1273–1276, 2007.
- TALIB, W. H.; MAHASNEH, A. M. Antiproliferative activity of plant extracts used against cancer in traditional medicine. **Scientia Pharmaceutica**, v. 78, n. 1, p. 33–45, 2010.
- TARDUGNO, R. *et al.* Chemical profile and biological activities of *Cedrelopsis grevei* H. Baillon bark essential oil. **Plant Biosystems**, v. 152, n. 1, p. 120–129, 2018.
- TERZANO, C.; DI STEFANO, F.; CONTI, V.; GRAZIANI, E.; PETROIANNI, A. Air pollution ultrafine particles: toxicity beyond the lung. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 14, n. 10, p. 809–821, 2010.
- TIAN, M. *et al.* Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of the essential oil from the rhizomes of *Zingiber striolatum* Diels. **Natural Product Research**, v. 34, n. 18, p. 2621–2625, 2018.
- TIVERON, A. P. **Atividade antioxidante e composição fenólica de legumes e verduras consumidos no Brasil**. 2010. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2010.
- VALAVANIDIS, A.; VLACHOGIANNI, T.; FIOTAKIS, K.; LORIDAS, S. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. **International journal of environmental research and public health**, v. 10, n. 9, p. 3886–3907, 2013.
- VALKO, M.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M.; RHODES, C. J.; TELSER, J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 266, n. 1, p. 37–56, 2004.
- VAN MEERLOO, J.; KASPERS, G. J.; CLOOS, J. Cell sensitivity assays: the MTT assay. **Methods in molecular biology**, v. 731, p. 237–245, 2011.
- VASILJEVIĆ, B. *et al.* Chemical characterization, antioxidant, genotoxic and *in vitro* cytotoxic activity assessment of *Juniperus communis* var. *saxatilis*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 112, p. 118–125, 2018.
- VIUDA-MARTOS, M.; NAVAJAS, Y. R.; ZAPATA, E. S.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.; PÉREZ- ALVAREZ, J. A. Antioxidant activity of essential oils of five spice plants widely used in a Mediterranean diet. **Flavour Fragr. J.**, v. 25, p. 13–19, 2010.
- VIZZOTTO, E. **Radicais livres e mecanismos de proteção antioxidante. Disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos**, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p. 10, 2017.
- WAJED, S. A.; LAIRD, P. W.; DEMEESTER, T. R. DNA methylation: An alternative pathway to cancer. **Annals of Surgery**, v. 234, n. 1, p. 10–20, 2001.
- WALIA, M. *et al.* Chemical composition and *in vitro* cytotoxic activity of essential oil of leaves of *Malus domestica* Growing in Western Himalaya (India). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 6, 2012.
- WEI, A.; SHIBAMOTO, T. Antioxidant/lipoxygenase inhibitory activities and chemical compositions of selected essential oils. **J. Agr. Food Chem.**, v. 58, p. 7218–7225, 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Health Topics: Cancer**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 30 nov. 2020.

- WU, Z. L. *et al.* Essential oil and its major compounds from oil camphor inhibit human lung and breast cancer cell growth by cell-cycle arresting. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 9, n. 7, p. 12852–12861, 2016.
- XU, G. L. *et al.* Chemical composition, antioxidative and anticancer activities of the essential oil: *Curcuma rhizoma-Sparganii rhizoma*, a traditional herb pair. **Molecules**, v. 20, n. 9, p. 15781–15796, 2015.
- XU, X.; PRESTWICH, G. D. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by a lysophosphatidic acid antagonist in an engineered three-dimensional lung cancer xenograft model. **Cancer**, v. 116, n. 7, p. 1739–1750, 2010.
- YANG, C. *et al.* Antioxidant and anticancer activities of essential oil from gannan navel orange peel. **Molecules**, v. 22, n. 8, 2017.
- YANG, S. A.; JEON, S. K.; LEE, E. J.; SHIM, E. H.; LEE, I. S. Comparative study of the chemical composition and antioxidant activity of six essential oils and their components. **Nat. Prod. Res.**, v. 24, p. 140-151, 2010.
- YIN, J. *et al.* Chemical composition, antioxidant and anticancer activity of the essential oil from *Myric rubra* leaves. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Anais** **346**, p. 7, 2019.
- YOUSEFIAN RAD, E. *et al.* *Citrus lemon* essential oil nanoemulsion (CLEO-NE), a safe cell-depended apoptosis inducer in human A549 lung cancer cells with antiangiogenic activity. **Journal of Microencapsulation**, 2020.
- YOUSEFZADI, M. *et al.* Toxicity of essential oil of *Satureja khuzistanica*: *in vitro* cytotoxicity and antimicrobial activity. **J Immunotoxicol.**, v. 11, n. 1, p. 50–55, 2014.
- YU, M.; ZHENG, X.; WITSCHI, H.; PINKERTON, K. E. The role of interleukin-6 in pulmonary inflammation and injury induced by exposure to environmental air pollutants. **Toxicological Sciences**, v. 68, n. 2, p. 488-497, 2002.
- ZANINI, D. 2014. **Atividade de ectoenzimas do sistema purinérgico e análise de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com câncer de pulmão**. 125 f. Tese (Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2014.
- ZARDI-BERGAOUI, A. *et al.* Chemical Composition and Biological Studies of the Essential Oil from Aerial Parts of *Beta vulgaris* subsp. *maritima* (L.) Arcang. Growing in Tunisia. **Chemistry and Biodiversity**, v. 14, n. 10, 2017.
- ZHAO, Y. *et al.* A-Pinene Inhibits Human Prostate Cancer Growth in a Mouse Xenograft Model. **Chemotherapy**, v. 63, n. 1, p. 1–7, 2017.
- ZHENG, M. Classification and Pathology of Lung Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 447–468, 2016.
- ZHOU, J. Y. *et al.* Effect of α -pinene on nuclear translocation of NF- κ B in THP-1 cells. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 25, n. 4, p. 480–484, 2004.
- ZOCHBAUER-MULLER, S.; GAZDAR, A. F.; MINNA, J. D. Molecular pathogenesis of lung cancer. **Annu Rev Physiol**, 64, p. 681-708, 2002.
- ZU, Y. *et al.* Activities of ten essential oils towards *Propionibacterium acnes* and PC3, A549 and MCF-7 cancer cells. **Molecules**, v. 15, n. 5, p. 3200–3210, 2010.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PARA RECUPERAÇÃO DE RESULTADOS

Data da busca: 01/12/2020

Total de resultados obtidos: 43

Base de dados: Scopus®
TITLE-ABS-KEY (["essential oil" OR "volatile oil"] AND ["antioxidant activity" OR "antioxidant property" OR "antioxidant effect" OR "antioxidant capacity"] AND ["lung cancer" OR "lung carcinoma"])

Data da busca: 13/12/2020

Total de resultados obtidos: 160

Base de dados: Scopus®
TITLE-ABS-KEY (["essential oil" OR "volatile oil"] AND ["anticancer activity" OR "anticancer property" OR "anticancer effect" OR "anticancer capacity" OR "antitumor activity" OR "antitumor property" OR "antitumor effect" OR "antitumor capacity"] AND ["lung cancer" OR "lung carcinoma"])
TITLE-ABS-KEY (["essential oil" OR "volatile oil"] AND ["antioxidant activity" OR "antioxidant property" OR "antioxidant effect" OR "antioxidant capacity"] OR ["antitumor activity" OR "antitumor property" OR "antitumor effect" OR "anticancer activity" OR "anticancer property" OR "anticancer effect"] AND ["lung cancer" OR "lung carcinoma"])
TITLE-ABS-KEY (["essential oil" OR "volatile oil"] AND ["antioxidant activity" OR "antioxidant effect" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant property"] AND ["anticancer activity" OR "antitumor activity" OR "antitumor effect" OR "anticancer effect" OR "anticancer property" OR "antitumor property" OR "antitumor capacity" OR "anticancer capacity"] AND ["lung cancer" OR "lung carcinoma"])
TITLE-ABS-KEY ((essential AND oil OR volatile AND oil) AND (antioxidant AND activity OR antioxidant AND effect OR antioxidant AND capacity OR antioxidant AND property) AND (anticancer AND activity OR antitumor AND activity OR antitumor AND effect OR anticancer AND effect OR anticancer AND property OR antitumor AND property) AND (lung AND cancer OR lung AND carcinoma))

Data: 18/12/2020

Total de resultados obtidos: 2.382

Base de dados: Embase®
('essential oil':ab,ti,kw OR 'volatile oil':ab,ti,kw) AND ('antioxidant activity':ab,ti,kw OR 'antioxidant property':ab,ti,kw OR 'antioxidant capacity':ab,ti,kw OR 'antioxidant effect':ab,ti,kw) AND ('anticancer activity':ab,ti,kw OR 'anticancer property':ab,ti,kw OR 'anticancer capacity':ab,ti,kw OR 'anticancer effect':ab,ti,kw OR 'antineoplastic activity':ab,ti,kw OR 'antineoplastic effect':ab,ti,kw OR 'antitumoral activity':ab,ti,kw OR 'antitumoral action':ab,ti,kw OR 'antitumoral property':ab,ti,kw OR 'antitumoral capacity':ab,ti,kw OR 'antitumoral effect':ab,ti,kw) AND ('lung cancer':ab,ti,kw OR 'lung carcinoma':ab,ti,kw OR 'lung cancer cell line':ab,ti,kw OR 'lung carcinoma cell line':ab,ti,kw)

(('essential oil':ab,ti,kw OR 'volatile oil':ab,ti,kw) AND ('antioxidant activity':ab,ti,kw OR 'antioxidant property':ab,ti,kw OR 'antioxidant capacity':ab,ti,kw OR 'antioxidant effect':ab,ti,kw) OR ('anticancer activity':ab,ti,kw OR 'anticancer property':ab,ti,kw OR 'anticancer capacity':ab,ti,kw OR 'anticancer effect':ab,ti,kw OR 'antineoplastic activity':ab,ti,kw OR 'antineoplastic effect':ab,ti,kw OR 'antitumoral activity':ab,ti,kw OR 'antitumoral action':ab,ti,kw OR 'antitumoral property':ab,ti,kw OR 'antitumoral capacity':ab,ti,kw OR 'antitumoral effect':ab,ti,kw) AND ('lung cancer':ab,ti,kw OR 'lung carcinoma':ab,ti,kw OR 'lung cancer cell line':ab,ti,kw OR 'lung carcinoma cell line':ab,ti,kw)
(('essential oil':ab,ti,kw OR 'volatile oil':ab,ti,kw) AND ('antioxidant activity':ab,ti,kw OR 'antioxidant property':ab,ti,kw OR 'antioxidant capacity':ab,ti,kw OR 'antioxidant effect':ab,ti,kw) AND ('lung cancer':ab,ti,kw OR 'lung carcinoma':ab,ti,kw OR 'lung cancer cell line':ab,ti,kw OR 'lung carcinoma cell line':ab,ti,kw)
(('essential oil':ab,ti,kw OR 'volatile oil':ab,ti,kw) AND ('anticancer activity':ab,ti,kw OR 'anticancer property':ab,ti,kw OR 'anticancer capacity':ab,ti,kw OR 'anticancer effect':ab,ti,kw OR 'antineoplastic activity':ab,ti,kw OR 'antineoplastic effect':ab,ti,kw OR 'antitumoral activity':ab,ti,kw OR 'antitumoral action':ab,ti,kw OR 'antitumoral property':ab,ti,kw OR 'antitumoral capacity':ab,ti,kw OR 'antitumoral effect':ab,ti,kw) AND ('lung cancer':ab,ti,kw OR 'lung carcinoma':ab,ti,kw OR 'lung cancer cell line':ab,ti,kw OR 'lung carcinoma cell line':ab,ti,kw)

Data: 18/12/2020

Total de resultados obtidos: 31

Base de dados: MEDLINE® (via EBSCO)
("essential oil" OR "volatile oil") AND ("antioxidant activity" OR "antioxidant action" OR "antioxidant property" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant effect") AND ("lung cancer" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma" OR "lung carcinoma cell line")
("essential oil" OR "volatile oil") AND ("anticancer activity" OR "anticancer property" OR "anticancer capacity" OR "anticancer effect" OR "antitumoral activity" OR "antitumoral property" OR "antitumoral capacity" OR "antitumoral effect" OR "antineoplastic activity" OR "antineoplastic effect") AND ("lung cancer" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma" OR "lung carcinoma cell line")
("essential oil" OR "volatile oil") AND ("antioxidant activity" OR "antioxidant action" OR "antioxidant property" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant effect") AND ("anticancer activity" OR "anticancer property" OR "anticancer capacity" OR "anticancer effect" OR "antitumoral activity" OR "antitumoral property" OR "antitumoral capacity" OR "antitumoral effect" OR "antineoplastic activity" OR "antineoplastic effect") AND ("lung cancer" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma" OR "lung carcinoma cell line")
("essential oil" OR "volatile oil") AND ("antioxidant activity" OR "antioxidant action" OR "antioxidant property" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant effect") OR ("anticancer activity" OR "anticancer property" OR "anticancer capacity" OR "anticancer effect" OR "antitumoral activity" OR "antitumoral property" OR "antitumoral capacity" OR "antitumoral effect" OR "antineoplastic activity" OR "antineoplastic effect") AND ("lung cancer" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma" OR "lung carcinoma cell line")

Data: 18/12/2020

Total de resultados obtidos: 483

Base de dados: MEDLINE® (via PubMed®)
((("essential oil"[All Fields] OR "volatile oil"[All Fields]) AND ("antioxidant activity"[All Fields] OR "antioxidant action"[All Fields] OR "antioxidant property"[All Fields] OR "antioxidant capacity"[All Fields] OR "antioxidant effect"[All Fields]) AND ("anticancer activity"[All Fields] OR "anticancer property"[All Fields] OR "anticancer capacity"[All Fields] OR "anticancer effect"[All Fields] OR "antitumoral activity"[All Fields] OR "antitumoral property"[All Fields] OR "antitumoral capacity"[All Fields] OR "antitumoral effect"[All Fields] OR "antineoplastic activity"[All Fields] OR "antineoplastic effect"[All Fields]) AND ("lung cancer"[All Fields] OR "lung cancer cell line"[All Fields] OR "lung carcinoma"[All Fields] OR "lung carcinoma cell line"[All Fields])) AND ("2005/01/01"[PubDate] : "2020/12/31"[PubDate]))
("essential oil"[Title] OR "volatile oil"[Title]) AND ("antioxidant activity"[Title] OR "antioxidant action"[Title] OR "antioxidant property"[Title] OR "antioxidant capacity"[Title] OR "antioxidant effect"[Title]) AND ("anticancer activity"[All Fields] OR "anticancer property"[All Fields] OR "anticancer capacity"[All Fields] OR "anticancer effect"[All Fields] OR "antitumoral activity"[All Fields] OR "antitumoral property"[All Fields] OR "antitumoral capacity"[All Fields] OR "antitumoral effect"[All Fields] OR "antineoplastic activity"[All Fields] OR "antineoplastic effect"[All Fields]) AND ("lung cancer"[All Fields] OR "lung cancer cell line"[All Fields] OR "lung carcinoma"[All Fields] OR "lung carcinoma cell line"[All Fields])
((("essential oil"[Title] OR "volatile oil"[Title]) AND (("antioxidant activity"[Title] OR "antioxidant action"[Title] OR "antioxidant property"[Title] OR "antioxidant capacity"[Title] OR "antioxidant effect"[Title]) OR ("anticancer activity"[All Fields] OR "anticancer property"[All Fields] OR "anticancer capacity"[All Fields] OR "anticancer effect"[All Fields] OR "antitumoral activity"[All Fields] OR "antitumoral property"[All Fields] OR "antitumoral capacity"[All Fields] OR "antitumoral effect"[All Fields] OR "antineoplastic activity"[All Fields] OR "antineoplastic effect"[All Fields])) AND ("lung cancer"[All Fields] OR "lung cancer cell line"[All Fields] OR "lung carcinoma"[All Fields] OR "lung carcinoma cell line"[All Fields])) AND ("2005/01/01"[PubDate] : "2020/12/31"[PubDate]))

Data: 18/12/2020

Total de resultados obtidos: 528

Base de dados: SciELO
("essential oil" OR "volatile oil") AND ("lung cancer" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma" OR "lung carcinoma cell line")
("essential oil" OR "volatile oil") AND ("antioxidant activity" OR "antioxidant action" OR "antioxidant property" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant effect") AND ("lung cancer" OR "lung carcinoma")
Title, abstract or author-specified keywords: ("essential oil" OR "volatile oil") AND ("antioxidant activity" OR "antioxidant action" OR "antioxidant property" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant effect") AND ("lung cancer" OR "lung carcinoma")
("essential oil" OR "volatile oil") AND ("anticancer activity" OR "antitumoral activity" OR "antineoplastic effect") AND ("lung cancer" OR "lung carcinoma")
("essential oil" OR "volatile oil") AND ("antioxidant activity" OR "antioxidant action") AND ("anticancer activity" OR "antitumoral activity" OR "antineoplastic effect") AND ("lung cancer" OR "lung carcinoma")
("essential oil" OR "volatile oil") AND (("antioxidant activity" OR "antioxidant action") OR ("anticancer activity" OR "antitumoral activity" OR "antineoplastic effect")) AND ("lung cancer" OR "lung carcinoma")

Data: 19/12/2020

Total de resultados obtidos: 6

Base de dados: Science Direct
("essential oil" OR "volatile oil") AND (("antioxidant activity" OR "antioxidant action") OR ("anticancer activity" OR "antitumoral activity" OR "antineoplastic effect")) AND ("lung cancer" OR "lung carcinoma")

Data: 22/12/2020

Total de resultados obtidos: 115

Base de dados: Web of Science
TÓPICO: (("essential oil" OR "volatile oil") AND (("antioxidant activity" OR "antioxidant action" OR "antioxidant property" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant effect") OR ("anticancer activity" OR "anticancer property" OR "anticancer capacity" OR "anticancer effect" OR "antitumoral activity" OR "antitumoral property" OR "antitumoral capacity" OR "antitumoral effect" OR "antineoplastic activity" OR "antineoplastic effect"))) AND ("lung cancer" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma" OR "lung carcinoma cell line"))
TÍTULO: (("essential oil" OR "volatile oil") AND (("antioxidant activity" OR "antioxidant action" OR "antioxidant property" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant effect") AND ("anticancer activity" OR "anticancer property" OR "anticancer capacity" OR "anticancer effect" OR "antitumoral activity" OR "antitumoral property" OR "antitumoral capacity" OR "antitumoral effect" OR "antineoplastic activity" OR "antineoplastic effect"))) AND ("lung cancer" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma" OR "lung carcinoma cell line"))
TÍTULO: (("essential oil" OR "volatile oil") AND TÍTULO: ("anticancer activity" OR "anticancer capacity" OR "anticancer effect" OR "anticancer property" OR "antitumor activity" OR "antitumor capacity" OR "antitumor property" OR "antitumor effect" OR "antineoplastic activity" OR "antineoplastic effect") AND TÓPICO: ("lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma cell line"))
TÓPICO: ("essential oil" OR "volatile oil") AND TÓPICO: ("antioxidant activity" OR "antioxidant property" OR "antioxidant capacity" OR "antioxidant effect" OR "antioxidant action") AND TÓPICO: ("anticancer activity" OR "anticancer capacity" OR "anticancer effect" OR "anticancer property" OR "antitumor activity" OR "antitumor capacity" OR "antitumor property" OR "antitumor effect" OR "antineoplastic activity" OR "antineoplastic effect") AND TÓPICO: ("lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung cancer cell line" OR "lung carcinoma cell line"))

APÊNDICE B – ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA DO TEXTO COMPLETO

AL-SHEDDI, E. S. *et al.* Cytotoxicity of *Nigella Sativa* seed oil and extract against human lung cancer cell line. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 2, p. 983–987, 2014.

Motivo: Avaliação da atividade de extratos vegetais, não do óleo essencial.

BORDOLOI, M. *et al.* Volatile Inhibitors of Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Pathway: Anticancer Potential of Aroma Compounds of Plant Essential Oils. **AntiCancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 87–109, 30 mar. 2017.

Motivo: Avaliação da atividade de componentes isolados e não do óleo essencial.

FITSIOU, E. *et al.* Antioxidant and antiproliferative properties of the essential oils of *Satureja thymbra* and *Satureja parnassica* and their major constituents. **Anticancer Research**, v. 36, n. 11, p. 5757–5763, 1 nov. 2016.

Motivo: Avaliação da atividade de componentes isolados e não do óleo essencial contra câncer de pulmão.

GRONDONA, E. *et al.* Bio-efficacy of the essential oil of oregano (*Origanum vulgare* Lamiaceae. Ssp. Hirtum). **Plant Foods Hum Nutr**, v. 69, n. 4, p. 351– 357, 9 dez. 2014.

Motivo: Dados experimentais incompletos sobre a citotoxicidade do OE contra câncer de pulmão.

ISMAIL, M. *et al.* Anticancer properties and phenolic contents of sequentially prepared extracts from different parts of selected medicinal plants indigenous to Malaysia. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 17, n. 5, p. 5745–5756, 2012.

Motivo: Avaliação da atividade de extratos vegetais, não do óleo essencial.

JARADAT, N. *et al.* **Chemical Fingerprinting, Anticancer, Anti-inflammatory and Free Radical Scavenging Properties of *Calamintha fenzlii* Vis. Volatile Oil from Palestine.** [s.l.] Springer Berlin Heidelberg, v. 45, 2019.

Motivo: Avaliação da atividade antitumoral do óleo essencial contra células de câncer cervical, não de câncer de pulmão.

LIU, T. T. *et al.* Preparation, characterization, and evaluation of antitumor effect of *Brucea javanica* oil cationic nanoemulsions. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p. 2515–2529, 2016.

Motivo: Avaliação da atividade de extratos vegetais, não do óleo essencial.

MOHAMAD, R. H. *et al.* Antioxidant and anticarcinogenic effects of methanolic extract and volatile oil of fennel seeds (*Foeniculum vulgare*). **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 9, p. 986–1001, 1 set. 2011.

Motivo: Avaliação da atividade de extratos vegetais, não do óleo essencial.

MOHARRAM, B. A. *et al.* Phytochemical, anti-inflammatory, antioxidant, cytotoxic and antibacterial study of *Capparis Cartilaginea* decnefrom yemen. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 6, p. 38–44, 2018.

Motivo: Avaliação da atividade de extratos metanólicos, não do óleo essencial.

PANG, C. *et al.* *Dendrobium officinalis* inhibited tumor growth in non-small cell lung cancer. **Translational Cancer Research**, v. 9, n. 4, p. 2683–2691, 2020.
Motivo: Avaliação da atividade de extrato vegetal, não do óleo essencial.

RAJARAJAN, P.; SENTHILKUMAR, R. Assessment of antineoplastic potential of *Annona muricata* Linn. in human cancer cell lines. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 6, n. 3, p. B1101–B1109, 2016.
Motivo: Avaliação da atividade do extrato metanólico bruto, não do óleo essencial.

VANAJOTHI, R. *et al.* *Luffa acutangula* and *Lippia nodiflora* leaf extract induces growth inhibitory effect through induction of apoptosis on human lung cancer cell line. **Biomedicine and Preventive Nutrition**, v. 2, n. 4, p. 287–293, 2012.
Motivo: Avaliação da atividade do extrato cru, não do óleo essencial.

APÊNDICE C – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Informações básicas do estudo
Título: Autores: Ano de publicação:
Modelo (<i>in vitro</i>):
Intervenção Óleo essencial: Origem: Composto majoritário: Dose/concentração:
Metodologias para aferição das atividades biológicas Atividade antioxidante: Controles: Atividade Antitumoral: Controles:
Desfechos observados Efeito Antioxidante: Efeito Antitumoral: Observações adicionais:
Análise Estatística () Presente () Ausente Testes utilizados:

Fonte: A autora.

APÊNDICE D – AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Referência	Qualidade da revista			Qualidade do estudo						
	Revista Científica	FI	CS	Citações/ano	Robustez dos resultados*					
					A	B	C	D	E	Score
Fazelifar <i>et al.</i> , 2020	Nutrition and Cancer	2.363	3.8	1	**	**	**	"	"	5
Rad <i>et al.</i> , 2020	Journal of Microencapsulation	2.287	3.8	2	**	**	**	"	"	5
Chung <i>et al.</i> , 2019	Molecules	3.267	4.1	5	**	**	**	"	"	5
do Nascimento <i>et al.</i> , 2018	Journal of Ethnopharmacology	3.690	6.3	21	**	**	**	"	"	5
Li <i>et al.</i> , 2018	Food and Function	4.171	5.6	1	**	**	**	"	"	5
Vasilijevic <i>et al.</i> , 2018	Food and Chemical Toxicology	4.679	6.7	6	**	**	**	"	"	5
Ozkan <i>et al.</i> , 2017	Turkish Journal of Medical Sciences	0.717	1.1	1	**	**	**	"	"	5
Scalvenzi <i>et al.</i> , 2017	Molecules	3.267	4.1	6	**	**	**	"	"	5
Wu <i>et al.</i> , 2016	International Journal of Clinical and Experimental Medicine	0.146	-	1	**	**	**	"	"	5
Ramadan <i>et al.</i> , 2015	Grasas y Aceites	1.140	1.7	3	**	**	**	"	"	5
Erdogan <i>et al.</i> , 2013	Biologia	0.811	-	2	**	**	**	"	"	5
Rashid <i>et al.</i> , 2013	Food Chemistry	6.306	10.7	18	**	**	**	"	"	5
Ashrafi <i>et al.</i> , 2020	South African Journal of Botany	1.792	2.8	1	++	++	++	++	+	4,5
Karan <i>et al.</i> , 2018	Records of Natural Products	1.268	2.3	6	++	++	++	++	+	4,5
Pererira <i>et al.</i> , 2017	Boletín latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas	0.771	1.1	2	++	++	++	++	+	4,5
Sabry <i>et al.</i> , 2016	Pharmacognosy Journal	0.82	1.1	2	++	++	++	++	+	4,5
Spagnoletti <i>et al.</i> , 2016	Natural Product Communications	0.554	1.0	4	*	**	**	"	"	4,5
Tardugno <i>et al.</i> , 2016	Plant Biosystems - An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology	1.787	3.7	1	*	**	**	"	"	4,5
Piochon-Gauthier <i>et al.</i> , 2014	Natural Product Communications	0.554	1.0	1	++	++	++	++	+	4,5
Sun <i>et al.</i> , 2014	PLoS ONE	2.740	5.2	16	*	**	**	"	"	4,5
Formagio <i>et al.</i> , 2013	Journal of Medicinal Food	2.04	3.6	3	++	++	++	++	+	4,5
Ozkan <i>et al.</i> , 2010	Biologia	0.811	-	3	*	**	**	"	"	4,5
Sharma <i>et al.</i> , 2009	Chemico-Biological Interactions	3.723	5.9	15	++	++	++	++	+	4,5
Sylvestre <i>et al.</i> , 2005	Phytomedicine	4.268	5.7	11	++	++	++	++	+	4,5

Referência	Qualidade da revista			Qualidade do estudo						
	Revista Científica	FI	CS	Citações/ano	Robustez dos resultados*					
					A	B	C	D	E	Score
Niu <i>et al.</i> , 2020	PLoS ONE	2.740	5.2	0	-	++	++	++	++	4
Sokmen <i>et al.</i> , 2020	Journal of King Saud University – Science	3.819	4.1	1	*	**	*	“	“	4
Castro <i>et al.</i> , 2018	Food and Function	4.171	5.6	4	-	++	++	++	++	4
Tian <i>et al.</i> , 2018	Natural Product Research	2.158	3.3	1	**	**	**	-	“	4
Zardi-Bergaoui <i>et al.</i> , 2017	Chemistry & Biodiversity	2.039	2.8	5	**	**	**	-	“	4
Guerrini <i>et al.</i> , 2016	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	1.813	2.9	6	**	**	-	“	“	4
Lone <i>et al.</i> , 2014	Phytomedicine	4.268	5.7	4	**	**	**	-	“	4
Walia <i>et al.</i> , 2012	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	1.813	2.9	4	++	++	++	-	++	4
Ashrafi <i>et al.</i> , 2020	Medicinal Chemistry Research	1.783	3.2	1	++	++	-	++	+	3,5
Chen <i>et al.</i> , 2020	Industrial Crops & Products	4.244	6.9	6	*	**	**	“	-	3,5
Niksic <i>et al.</i> , 2019	Boletín latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas	0.771	1.1	2	++	++	++	-	+	3,5
Yin <i>et al.</i> , 2019	OP Conference Series: Earth and Environmental Science (EES)	0.45	0.4	2	*	**	**	-	“	3,5
Elsharkawy <i>et al.</i> , 2018	British Journal of Pharmaceutical Research	0.07	-	2	*	**	**	-	“	3,5
Yang <i>et al.</i> , 2017	Molecules	3.267	4.1	15	-	**	*	“	“	3,5
Keawsa-Ard <i>et al.</i> , 2016	Chiang Mai Journal of Science	0.36	0.6	1	++	++	++	-	+	3,5
De Alencar <i>et al.</i> , 2015	Natural Product Research	2.158	3.3	2	*	*	*	“	“	3,5
Martinez-Diaz <i>et al.</i> , 2015	Memorias do Instituto Oswaldo Cruz	2.07	4.1	10	++	++	++	-	+	3,5
Su <i>et al.</i> , 2015 ^b	Natural Product Communications	0.554	1.0	1	++	++	++	-	+	3,5
Chen <i>et al.</i> , 2013	Journal of Agricultural and Food Chemistry	4.192	6.1	8	-	++	++	++	+	3,5
Khamsan <i>et al.</i> , 2011	Records of Natural Products	1.268	2.3	4	++	++	++	-	+	3,5
Farag <i>et al.</i> , 2013	Natural Product Research	2.158	3.3	4	**	**	-	“	-	3
Keawsa-Ard <i>et al.</i> , 2012	Natural Product Communications	0.554	1.0	6	**	**	**	-	-	3

Referência	Qualidade da revista			Qualidade do estudo						
	Revista Científica	FI	CS	Citações/ano	Robustez dos resultados*					
					A	B	C	D	E	Score
Sanseera <i>et al.</i> , 2012	Journal of Essential Oil Bearing Plants	0.824	1.6	1	**	**	**	-	-	3
Bourgou <i>et al.</i> , 2010	South African Journal of Botany	1.792	2.8	15	**	**	**	-	-	3
Sajid <i>et al.</i> , 2018	EXCLI Journal	2.837	3.5	3	-	++	++	-	+	2,5
Jiangseubchatveera <i>et al.</i> , 2015	Journal of Essential Oil Bearing Plants	0.824	1.6	2	**	**	*	-	-	2,5
Su <i>et al.</i> , 2015 ^a	Natural Product Communications	0.554	1.0	3	-	++	++	-	+	2,5
Xu <i>et al.</i> , 2015	Molecules	3.267	4.1	5	*	**	**	-	-	2,5
Hong <i>et al.</i> , 2014	The Scientific World Journal	1.625	2.9	5	-	++	++	-	+	2,5
Su <i>et al.</i> , 2013 ^a	Natural Product Communications	0.554	1.0	2	-	++	++	-	+	2,5
Su <i>et al.</i> , 2013 ^b	Natural Product Communications	0.554	1.0	3	-	++	++	-	+	2,5
Hu <i>et al.</i> , 2012	Environmental Toxicology and Pharmacology	3.292	6.3	1	-	**	*	"	-	2,5
Su <i>et al.</i> , 2012	Natural Product Communications	0.554	1.0	3	-	++	-	++	+	2,5
Chuangbunyat <i>et al.</i> , 2011	Acta Pharmaceutica Scientia	0.937	0.8	0,4	**	**	*	-	-	2,5
Zu <i>et al.</i> , 2010	Molecules	3.267	4.1	26	-	++	++	-	+	2,5
Farag <i>et al.</i> , 2009	Pharmaceutical Biology	2.971	6.0	1	**	**	*	-	-	2,5
Sylvestre <i>et al.</i> , 2007 ^a	Natural Product Communications	0.554	1.0	1	-	++	++	-	+	2,5
Sylvestre <i>et al.</i> , 2007 ^b	Natural Product Communications	0.554	1.0	0,8	-	++	++	-	+	2,5
Sylvestre <i>et al.</i> , 2006	Journal of Ethnopharmacology	3.690	6.3	23	-	++	++	-	+	2,5

Fonte: A autora.

Siglas: **FI**: Fator de Impacto; **CS**: Citescore; **Citações/ano**: média de citações anual do artigo individualmente. Robustez dos resultados (pontuação em *score*): **A**: Presença de grupos controle (negativo e/ou positivo); **B**: Cálculo de IC50 ou equivalente; **C**: Representação gráfica/tabular dos resultados; **D**: Presença de análise estatística; **E**: Emprego de metodologia corroborativa.

Legenda: **(**)** = 1; **(*)** = 0,5; **(")** = 1; **(++)** = 1; **(+)** = 0,5; **(-)** = 0.

ANEXO A – PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES (PRISMA) CHECKLIST

Fonte: *From:* PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D. *et al.*, The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, 2021; 372: n. 71. DOI: 10.1136/bmj.n71.

Section and Topic	Item #	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review.
ABSTRACT		
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.
METHODS		
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.

Section and Topic	Item #	Checklist item
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.
RESULTS		
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.

DISCUSSION		
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.
OTHER INFORMATION		
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.