

## ATIVIDADE ANTITUMORAL DOS FLAVONOIDES

**Cezimar de Paula lima<sup>1</sup>**  
**Juliana de Almeida de Assis<sup>1</sup>**  
**Maria Eduarda Gomes Rocha<sup>1</sup>**  
**Hérica Aparecida Teixeira Gomes<sup>1</sup>**  
**Adriano Carlos Soares<sup>2</sup>**

**ÁREA DE CONHECIMENTO:** Ciências da Saúde

**PALAVRAS-CHAVE:** Flavonóides, Câncer, Atividade antitumoral

### INTRODUÇÃO

O câncer é o crescimento anormal de células que ao formar massas denominadas tumores podem conduzir o indivíduo à morte (MBAVENG *et al.*, 2009). É o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos (INCA, 2020). O crescimento das células cancerosas é diferente do crescimento das células normais. As células tumorais, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais. Essas, se dividem de forma rápida, agressiva e incontrolável, se espalhando para outras regiões do corpo acarretando transtornos funcionais que se caracteriza pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas (INCA, 2020). Um dos fatores que faz um órgão desenvolver o câncer é quando o mesmo é sujeitado a determinadas substâncias tóxicas por um período prolongado, algumas células deste órgão sofrem mutações, isto é, mudanças nos genes alterando suas proteínas correspondentes. Essas células com a mudança nos genes crescem e se dividem exageradamente, formando o tumor (KALIKS, 2015). Ainda que a quimioterapia permaneça como estratégia convencional para o tratamento de câncer, muitas vezes os tratamentos são comprometidos devido a quimio resistência de determinados tipos de cânceres (WONG *et al.*, 2012). Assim, a matéria vegetal têm sido uma importante fonte de novos agentes terapêuticos por muitos anos, ressaltando o crescente enfoque no potencial anti-inflamatório (Ghosh *et al.*, 2010), antiproliferativo (Yu *et al.*, 2011) e anticancerígeno das plantas (GOUN *et al.*, 2002; NEWMAN *et al.*, 2002). Muitas plantas utilizadas medicinalmente são ricas em flavonoides, um grupo de moléculas complexas que possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e potencialmente antitumorais. Os flavonoides dividem-se nas seguintes subclasses: flavonas, flavanonas, flavonóis, flavanonolóis, antocianidinas e bi flavonoides (CABRERA *et al.*, 2007). Atualmente existem mais de 8.000 substâncias pertencentes

<sup>1</sup> Acadêmicos do curso de Farmácia-Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX.

<sup>2</sup> Farmacêutico-Bioquímico (UFOP); Cirurgião Dentista (UNIVÉRTIX); Doutor em Bioquímica Aplicada (Biotecnologia) (UFV); Mestre em Ciências Naturais e da Saúde (UNEC); Especialista em Docência do Ensino Superior (UCAM, RJ), Especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial (UniBF, Paraná). Professor dos cursos de Farmácia, Psicologia, Enfermagem, Medicina e Odontologia do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX.

a este grupo, estando amplamente distribuído na natureza. Os flavonóides possuem uma estrutura básica que consiste em 15 carbonos distribuídos em dois anéis aromáticos (A e B) interligados via carbono heterocíclico do pirano, que podem conter um grupo carbonila, denominado anel C. A posição B do anel é a base para diferenciar a classe dos flavonoides e a posição 3, a subclasse dos isoflavonóides (FONSECA *et al.*, 2015). O objetivo desse estudo é estudar a atividade antitumoral dos flavonoides descrita na literatura científica atual.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma busca por artigos científicos nas bases de dados das plataformas Scielo e Google acadêmico utilizando os seguintes descritores: flavonoides, atividade antitumoral dos flavonoides, fármacos naturais no combate ao câncer. Na base de dados Pubmed foi realizada uma pesquisa avançada, associando-se os termos *flavonoids* e *antitumor activity* por meio do operador booleano “AND”, sendo selecionados ao final das buscas 20 artigos para confecção do presente trabalho. E ainda, foram excluídos, os conteúdos nos quais não correlacionaram o objeto de estudo com o propósito desejado.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Diversos estudos evidenciaram atividade antitumoral dos flavonoides, bem como uma ação preventiva dos mesmos (LOPES, *et al.*, 2021). Compostos presentes na dieta habitual apresentam inúmeras propriedades que podem auxiliar no tratamento do câncer (COSTA JÚNIOR, *et al.*, 2017). A quercetina, presente em diversas frutas e verduras, é capaz de atuar na regulação do ciclo celular, diminuir a resistência a drogas antitumorais e induzir a apoptose de células cancerígenas, apresentando como principal vantagem a seletividade às células mutadas. O efeito de diminuição da resistência a drogas antitumorais é o mais importante e provavelmente se deve à inibição da P-glicoproteína (LI, *et al.*, 2018). O estudo de Diniz, *et al.* (2022), demonstrou a capacidade inibitória da luteolina sobre a topoisomerase II alfa e sua atividade de suprimir células prostáticas tumorais *in vitro*. A luteolina também foi capaz de induzir a apoptose em células leucêmicas humanas. Esse apoptose provavelmente é induzida pela via extrínseca Fas/ Fas L, a qual a luteolina é capaz de estimular pela via de sinalização MAPK (JNK e ERK), envolvendo o receptor c-jun (WANG, *et al.*, 2018). Pereira *et al.* (2015) avaliou a atividade da morina em inibir células tumorais H460, sendo assinalado como possível mecanismo a dissipação do potencial mitocondrial. As chalconas, devido à sua estrutura diversificada e sua ampla distribuição, são dotadas de inúmeras propriedades essenciais à citotoxicidade direcionada a células mutagênicas, podendo ser citadas a interação com aromatase, fatores de crescimento e seus receptores e a inibição da tubulina, enzima importante na montagem dos microtúbulos, essenciais na manutenção do ciclo de replicação celular (CONSTANTINESCU, LUNGU, 2021). Os flavonoides são fito compostos que, por meio da regulação autofágica da célula, atuam no controle da proliferação celular e no bloqueio de formação de neoplasia (VIALI-ISIS *et al.*, 2021). Análises demonstram que esse metabólito secundário, principalmente os presentes nas flavonas, possuem a capacidade de inibir alguns fatores de crescimento tumoral. A flavona é um dos compostos mais amplamente encontrados em alimentos envolvidos em estudos de promoção à saúde (HUBER-LÍSIA *et al.*, 2008). De acordo com

Newman et al. (2016) no período entre 1981 e 2014 174 novos compostos com indicação para o tratamento do câncer foram aprovados para comercialização, sendo 93 deles produtos naturais, derivados diretos ou baseados neles. Os vegetais são a fonte mais antiga de medicamentos para o homem, os de origem natural são capazes de tratar 87% das enfermidades humanas categorizadas (BRANDÃO-HUGO *et al.*, 2010). Diante das propriedades apresentadas tornou-se possível usar com sucesso alguns derivados flavonóides sintéticos, do tipo flavopiridol, em terapias antitumorais (DE FELIPE-ANA *et al.*, 2008). O flavopiridol foi um dos mais de 100 análogos sintetizados durante estudos de relação estrutura-atividade e mostrou-se ativo na tirosina quinase e inibidor de crescimento de linhagens de células cancerosas de mama e pulmão (BRANDÃO-HUGO *et al.*, 2010).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo abordou por meio de revisão de literatura a atividade antitumoral dos flavonoides e alguns de seus derivados, relatando os possíveis mecanismos de ação dessas substâncias que subsidiam tais atividades e os efeitos benéficos deste grupo de substâncias, indicando suas funções e aplicações promissoras.

### REFERÊNCIAS

AHN, M.R.; KUNIMASA, K.; OHTA, T.; KUMAZAWA, S.; KAMIHIRA, M.; KAJI, K.; UTO, Y.; HORI, H.; NAGASAWA, H.; NAKAYAMA, T. **Suppression of tumor-induced angiogenesis by Brazilian propolis: Major component artepillin C inhibits in vitro tube formation and endothelial cell proliferation.** Cancer Letters, [s.l.], v.252, p.235–243, 2007.

ÁLVAREZ DE FELIPE, Ana I.; PULIDO DUARTE, Mivis M. **Transportadores de tipo ABC: consecuencias de su interacción con flavonoides** Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, [s.l.], vol. 7, núm. 6, 2008, pp. 296-311 Universidad de Santiago de Chile Santiago, Chile.

BRANDÃO, Hugo; DAVID, Juceni; COUTO, Ricardo; NASCIMENTO, Jorge; DAVID, Jorge. **Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas.** Química Nova [online]. 2010, v. 33, n. 6 [Acessado 8 Junho 2022], pp. 1359-1369. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000600026>>. Epub 24 Ago 2010. ISSN 1678-7064. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000600026>

CABRERA, M.; SIMOENS, M.; FALCHI, G.; LAVAGGI, M.L.; PIRO, O.E.; CASTELLANO, E.E.; VIDAL, A.; AZQUETA, A.; MONGE, A.; CERÁIN, A.L.; SAGRERA, G.; SEOANE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships. Bioorganic & Medicinal Chemistry, [s.l.], v.15, p.3356–3367, 2007.

CONSTANTINESCU, Teodora; LUNGU, Claudiu N. Anticancer Activity of Natural and Synthetic Chalcones. **International journal of molecular sciences**, [s.l.], v. 22, n. 21,

p. 11306, 2021.

DINIZ, Rosiane Aleixo et al. Atividade antitumoral e inibitória de topoisomerase II- $\alpha$  humana do flavonoide luteolina isolado de *Prosopis juliflora*. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. e47811528220-e47811528220, 2022.

Fonseca, K, *et al.*, Perguntas mais frequentes sobre flavonoides, v. 1, p. 9, Bahia, 202. Pdf disponível em: [https://www2.ufrb.edu.br/ead/images/Livro\\_-\\_Perguntas\\_mais\\_frequentes\\_sobre\\_Flavonoides\\_ISBN.pdf](https://www2.ufrb.edu.br/ead/images/Livro_-_Perguntas_mais_frequentes_sobre_Flavonoides_ISBN.pdf)

GHOSH, S.; SARMA, M.D.; PATRA, A.; HAZRA, B. Anti-inflammatory and anticancer compounds isolated from *Ventilago madraspatana* Gaertn., *Rubia cordifolia* Linn. and *Lantana camara* Linn. *Journal of pharmacy and pharmacology*, v.62, p.1158–1166, 2010

GOUN, E.A.; PETRICHENKO, V.M.; SOLODNIKOV, S.U.; SUHINIMA, T.V.; KLINE, M.A.; CUNNINGHAM, G.; NGUYEN, C.; MILES, H. Anticancer and antithrombin activity of Russian plants. *Journal of Ethnopharmacology*, [s.l.], v. 81, p. 337-342, 2002.

HUBER, Lísia; RODRIGUEZ-AMAYA, Delia. **FLAVONÓIS E FLAVONAS: FONTES BRASILEIRAS E FATORES QUE INFLUENCIAM A COMPOSIÇÃO EM ALIMENTOS**. Universidade Estadual de Campinas - Departamento de Ciência de Alimentos. [s.l.], v.19, n.1, p. 97-108, jan./mar. 2008.

JUNIOR, SD COSTA *et al.* ASPECTOS GERAIS DA QUERCETINA E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS. **5° Encontro Brasileiro para inovação terapêutica**, 2017.

KALIKS. R. Portal Oncoguia. Falando abertamente sobre o câncer. 2015. Acessado em 04/06/2022.

Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/artigo-falando-abertamente-sobre-o-cancer/642/8/#:~:text=C%C3%A2ncer%20%C3%A9%20o%20nome%20usado,se%20espalhar%20para%20outros%20%C3%B3rg%C3%A3os>

LI, Shizheng et al. Quercetin reversed MDR in breast cancer cells through down-regulating P-gp expression and eliminating cancer stem cells mediated by YB-1 nuclear translocation. **Phytotherapy research**, [s.l.], v. 32, n. 8, p. 1530-1536, 2018.

LOPES, Ana Luiza Guimarães et al. PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DOS FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DO CÂNCER ATRAVÉS DE SUA MODULAÇÃO AUTOFÁGICA. **Revista da Semana Acadêmica do Curso de Medicina da UFFS-Campus Chapecó**, [s.l.], v. 4, n. 4, 2021.

MASOOD, L. et al. **Major contributions towards finding a cure for cancer through chemotherapy: a historical review**. *Tumori*, v. 102, n. 10, p. 6-17, 2016.

*Anais do FAVE – Fórum Acadêmico da Univértix, Matipó, v.2, outubro, 2022.*

MBAVENG, A.T.; KUETEB, V.; MAPUNYAD, B.M.; BENGA, V.P.; NKENGFAKCK, A.E.; MESQUITA, M.L.; PAULA, J.E.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; COSTA-LOTUFO, L.V.; GROUGNET, R.; MICHEL, S.; TILLEQUIND, F.; ESPINDOLA, S. **Cytotoxic activity of Brazilian Cerrado plants used in traditional medicine against cancer cell lines. Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v.123, p.439–445, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **ABC do câncer**. Abordagens básicas para o controle do câncer. 6ª edição revista e atualizada. Rio de Janeiro, RJ 2020.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M.; HOLBECK, S.; SAUSVILLE, E.A. Natural Products and Derivatives as Leads to Cell Cycle Pathway Targets in Cancer Chemotherapy. *Current Cancer Drug Targets*, [s.l.], v. 2, p. 279-308, 2002.

NEWMAN, D. J. AND CRAGG, G. M. **Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014**. *Journal of Natural Products*, [s.l.], v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.

PEREIRA, W. L. et al. Ação antiproliferativa do flavonoide morina e do extrato da folha de oliveira (*Olea europaea* L.) contra a linhagem de célula H460. **Revista brasileira de plantas medicinais**, [s.l.], v. 17, p. 798-806, 2015.

SHUKLA, Y.; KALRA, N. **Cancer chemoprevention with garlic and its constituents. Cancer Letters**, v. 247, p. 167–181, 2007.

WANG, Shih-Wei et al. Stimulation of Fas/FasL-mediated apoptosis by luteolin through enhancement of histone H3 acetylation and c-Jun activation in HL-60 leukemia cells. **Molecular carcinogenesis**, [s.l.], v. 57, n. 7, p. 866-877, 2018.

WONG, K.F.; YUAN, Y.; LIK, J.M. Herbal Bioactive Molecules: The Hidden Jewels for Drug Development. *Tripterygium wilfordii* bioactive compounds as anticancer and anti-inflammatory agents. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [s.l.], v. 39, p. 311–320, 2012.

YU, J.Q.; LEI, J.C.; ZHANG, Z.Q.; YU, H.D.; TIAN, D.Z.; LIAO, Z.X.; ZOU, G.L. Anticancer, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil of *Lycopus lucidus* Turcz. var. *hirtus* Regel. *Food Chemistry*, [s.l.], v. 126, p. 1593–1598, 2011.