



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Revisão sistemática de ensaios clínicos com flavonoides em tumores cerebrais com enfoque em glioma

Rodrigo Toscano Jobim

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

J62 Jobim, Rodrigo Toscano
Revisão sistemática de ensaios clínicos com flavonoides em tumores cerebrais com enfoque em glioma /Rodrigo Toscano Jobim. Salvador: RT, Jobim, 2014.
VIII. fls.

Professor orientador: Ramon dos Santos El-Bachá.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Neoplasias. 2. Neoplasias encefálicas. 3. Flavonoides. 4. Gliomas. I. El-Bachá, Ramon dos Santos. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.831-006



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Revisão sistemática de ensaios clínicos com flavonoides em tumores cerebrais com enfoque em glioma

Rodrigo Toscano Jobim

Professor orientador: **Ramon dos Santos El-Bachá**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Revisão sistemática de ensaios clínicos com flavonoides em tumores cerebrais com enfoque em glioma*, de **Rodrigo Toscano Jobim**.

Professor orientador: **Ramon dos Santos El-Bachá**

COMISSÃO REVISORA

Membros Titulares

- **Ramon dos Santos El-Bachá**, Professor do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia
- **Ivana Lucia de Oliveira Nascimento**, Professora do Departamento de Biointeração do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia
- **Eudes da Silva Velozo**, Professor do Departamento do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia
- **Pedro Paulo Oliveira Carneiro**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:
Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

Existe um único ponto de vital importância: É a forte vontade de crescer e expandir ... Esta atitude é fundamental... Aquele que nunca desiste com forte determinação para realizar seu trabalho – mesmo cometendo falhas ou sendo ridicularizado pelos outros – certamente crescerá bastante. (Mokiti Okada)

A **Deus** e a todos aqueles que me ajudaram a me tornar quem sou. Em especial a minha mãe, **Kerma Toscano Cavalcanti de Farias**

EQUIPE

- Rodrigo Toscano Jobim, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: rod.jobim@hotmail.com;
- Ramon dos Santos El-Bachá, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ❖ Ao meu Professor orientador, Doutor **Ramon dos Santos El-Bachá**, pela presença constante e substantivas orientações durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	2
SIGLAS, ABREVIATURAS E ENZIMAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. Tumores Cerebrais	6
III.2. O estresse oxidativo	6
III.3. Antioxidantes	8
III.4. Flavonoides	10
IV. METODOLOGIA	12
V. RESULTADOS	14
V.1. Ácido acético de flavona	14
V.2. Quercetina	15
V.3. Flavopiridol	16
VI. DISCUSSÃO	21
VII. CONCLUSÕES	26
VIII. SUMMARY	27
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS

Figura 1. Estrutura química básica de um flavonoide	11
Figura 2. Estrutura química da quercetina	15
Figura 3. Estrutura química do flavopiridol	17

SIGLAS, ABREVIATURAS E ENZIMAS

SIGLAS

AAF - Ácido acético de flavona

CA 125 - Antígeno cancerígeno 125

EO- Estresse Oxidativo

ERO- Espécies reativas de oxigênio

IL-2- Interleucina 2

UGT1A1- Glucuronil transferase 1A1

SNC- Sistema Nervoso Central

ENZIMAS

Catalase (EC 1.11.1.6)

Ciclo-oxigenase (EC 1.14.99.1)

Superóxido dismutase (EC 1.15.1.1)

Glutation peroxidase (EC 1.11.1.9)

Glucuronil transferase (EC 2.4.1.17)

Lipoxigenase (EC 1.13.11.12)

Metaloproteinases (EC 3.4.24.-.)

Mono-oxigenase microssomal (EC 1.14.13.8)

NADPH oxidase (EC 1.6.3.1)

Proteína-quinase C (EC 2.7.11.13)

Tirosina quinase (EC 2.7.1.-.)

Xantina oxidase (EC 1.17.3.2)

I. RESUMO

REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS COM FLAVONOIDES EM TUMORES CEREBRAIS COM ENFOQUE EM GLIOMA

Introdução: O presente estudo realizado em uma revisão sistemática buscou avaliar o uso de flavonoides em ensaios clínicos em cânceres com enfoque em tumores cerebrais. O câncer tem sido amplamente estudado em todo o mundo e uma das causas associadas ao seu estabelecimento é a formação no organismo de radicais livres que lesam as células e seus materiais genéticos provocando um descontrolado crescimento. Dentre as neoplasias malignas mais mortais, temos os tumores cerebrais e dentre estes os gliomas são os tumores primários cerebrais mais malignos. É de interesse da literatura médica aumentar o arsenal de drogas capazes de tratar os pacientes com cânceres. Uma classe de substâncias que vem sendo alvo de interesse dos pesquisadores são os flavonoides devido a sua grande variabilidade na natureza e por grande parte deles terem atividades antioxidantes, o que combateria os radicais livres associados com o estabelecimento e o desenvolvimento dos cânceres. Objetivos: o principal é responder se os flavonoides têm alguma eficácia no tratamento de tumores cerebrais e tem como objetivo secundário observar os atuais avanços na pesquisa sobre os flavonoides em cânceres. Metodologia: Buscou-se em dois portais de literatura médica, o PUBMED e o Web of Science, artigos, através das palavras chaves: glioma, brain tumor, flavonoids e clinical trial. Os critérios de inclusão eram: ser ensaio clínico; e ter como temas: flavonoides, tumores cerebrais e neoplasias. Resultados: No total 15 artigos foram revisados neste estudo, sendo abrangido três flavonoides (ácido acético de flavona, quercetina e flavopiridol) testados em ensaios clínicos de fase 1 e 2. Foi observado alguns resultados esporádicos de remissão de alguns cânceres em ensaio clínicos de fase 1 mas nos estudos de fase 2 os resultados não foram muito conclusivos. Não foi encontrado nenhum ensaio clínico direcionado ao tratamento dos tumores cerebrais. Discussão: Os flavonoides em ensaios clínicos em cânceres demonstraram uma eficácia parcial. Apesar de em muitos estudos *in vitro* e *in vivo* demonstrarem eficácia destas substâncias, observou-se que esta área da literatura médica ainda está no início, com poucas terapêuticas instituídas. Conclusões: 1 - A partir de nossos resultados não foi possível observar a ação dos flavonoides em tumores cerebrais. 2 – Os estudos com uso de flavonoides em neoplasias em geral são ainda pouco conclusivos.

Palavras chaves: 1. Neoplasias; 2. Neoplasias Encefálicas; 3. Flavonoides; 4. Glioma.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

- Observar se flavonoides tem alguma eficácia no tratamento contra os tumores cerebrais.

SECUNDÁRIO

- Observar os atuais avanços na pesquisa sobre os flavonoides e seus efeitos no tratamento contra os cânceres.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Tumores cerebrais

Ao observar o aumento da incidência de tumores cerebrais ao longo dos anos no Brasil (Monteiro et al., 2003), uma das questões a ser levantada é porque este aumento de incidência? Alguns explicam que isto se deve à evolução das possibilidades diagnósticas. No entanto isto não é suficiente para explicar tão grande aumento como ficou demonstrado em estudo (Monteiro et al., 2003). Então, há algum fator cancerígeno em exposição em nossa população, ou há algum fator anticancerígeno que não está mais disponível, ou ambas as situações (Monteiro et al., 2003). Portanto, dentro dessa perspectiva, vem-se buscando repostas para evitar a incidência destes tumores e também terapêuticas que possam aumentar a sobrevida dos pacientes. Atualmente, no tratamento dos gliomas há uma abordagem multimodal, com cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Os gliomas são entre os tumores primários cerebrais os mais comuns, e de seus subtipos, o glioblastoma é o mais frequente. Estes tumores possuem um péssimo prognóstico, com sobrevida pós-diagnóstico em torno de um ano (Weathers & Gilbert, 2014).

Atualmente percebe-se que a patogênese do câncer está relacionada a um fino processo molecular que envolve hormônios, radicais livres, entre outros. Dentro deste fino processo o estresse oxidativo (EO) parece ser importante fator de desequilíbrio e deste modo contribui na formação de neoplasias (Klaunig & Kamendulis, 2004). Portanto, faz-se necessário entender um pouco sobre o estresse oxidativo.

III.2. O estresse oxidativo

O EO é consequência da produção fisiológica das espécies reativas de oxigênio (ERO). Essas ERO são produzidas em diversos mecanismos salutarres no organismo como, por exemplo, na destruição de patógenos nos macrófagos. No entanto em um mecanismo patológico, pode haver um excesso de ERO que levam a um EO que pode induzir dano ao organismo, levando a oxidação de proteínas, lipídios, entre outros. Todas essas substâncias oxidadas se tornam inativas e estas também podem induzir a outros danos, o que leva a uma maior desorganização de todo organismo.

A oxidação lipídica produz vários radicais instáveis que são importantes fatores de dano neurológico, como na oxidação de ácidos graxos que forma 4-hidroxinonal,

que é encontrado nos corpos de Lewis na doença de Parkinson, na esclerose lateral amiotrófica e nas placas senis da doença de Alzheimer (Zarkovic, 2003).

O cérebro é um órgão sensível ao dano oxidativo e percebe-se uma grande correlação entre EO e doenças neurológicas. Ele consome cerca de 20% do oxigênio total do corpo e esta grande atividade metabólica gera muitas ERO. Em contrapartida, as defesas antioxidantes parecem não ser suficientes em relação à grande quantidade de ERO nas pessoas com doenças neurológicas.

O sistema nervoso central (SNC) é uma região na qual o sistema imune tem um certo controle. Nele ocorrem respostas inflamatórias agudas que são fundamentais para a sua preservação. No entanto, quando a inflamação passa a ser crônica, isto pode levar a morte neural e, conseqüentemente, a danos. Este equilíbrio é mediado por um balanço de substâncias antioxidantes e produção de ERO (Harris & Amor, 2011).

As doenças neurológicas ainda não têm todos os mecanismos entendidos. Os danos oxidativos podem ser divididos em duas classes: aqueles que levam à perda da função (como oxidação do DNA, peroxidação lipídica de membrana) e os que formam substâncias tóxicas (como proteínas tóxicas agregadas).

Existem muitos agentes que geram o EO e ERO *in vitro* e *in vivo*, tais como 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, paraquat, rotenona, metabólitos do L-triptofano, ácido 3-nitropropiónico, Fe_2SO_4 . O paraquat e a rotenona são pesticidas e já existem evidências que a exposição a pesticidas aumenta o risco de desenvolver doença de Parkinson (Oliveira et al., 2012). As catecolaminas também podem se auto-oxidar e gerar EO.

Metais tais como o ferro e o cobre parecem desempenhar um papel importante na morte neuronal. Contribuem tanto para agregação de proteínas e seu acúmulo, como para EO (Oliveira et al., 2012).

No linfoma de Burkitt foi observado que quando as células malignas têm altos níveis de H_2O_2 , reduz-se a capacidade de morte celular por apoptose. Isto indica que o EO pode contribuir para manutenção do câncer (Lee & Shacter, 1999).

Nos olhos, o EO está relacionado a muitas doenças e existe uma série de defesas antioxidantes. O cristalino é bastante sensível ao EO, pois nesta situação não há renovação de seu conteúdo. A catarata, portanto, é uma consequência do EO. O glaucoma também está relacionado a um aumento de ERO na região trabecular, devido à produção mitocondrial (Sacca et al., 2013).

Existe hoje uma teoria de que o envelhecimento está relacionado a uma série de danos moleculares e genéticos que vão sendo acumulados ao longo do tempo e o papel do EO é bastante importante nesse processo (Rattan, 2006).

A carcinogênese também está associada ao EO, pois o EO está diretamente ligado a danos no DNA. As ERO podem ainda induzir a proliferação dos tumores, no entanto, estas em grande quantidade na célula induzem apoptose. No cancro pancreático, por exemplo, as ERO parecem desempenhar um papel indutor de apoptose e nestas células há uma estratégia de eliminação das ERO (Rajendran et al., 2014). Além das ERO atuarem na expressão gênica, no contexto do EO, estas modificam a bioquímica celular podendo ativar genes associados a carcinogênese como NF- κ B (fator nuclear kappa b). Assim, os mecanismos em que o EO atua na formação dos cânceres são variados e complexos e têm sua relação já estabelecida na literatura (Klaunig & Kamendulis, 2004).

Após fazer uma revisão do grande papel do EO em causar danos ao corpo é preciso entender um pouco o seu “contrapeso”, os antioxidantes.

III.3. Antioxidantes

No corpo há um fino processo de equilíbrio entre as ERO e as substâncias antioxidantes produzidas pelo corpo ou absorvidas. Dentre as produzidas temos as enzimáticas: superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase; e dentre as não enzimáticas: Vitamina C e E, β -caroteno.

Em casos de trauma, cirurgias, infecções, o corpo consome grande parte das reservas antioxidantes e a atividade enzimática protetora também reduz. Isto permite que as ERO causem maior dano ao corpo. Talvez nesses casos seja importante a reposição de antioxidantes.

Em estudos realizados em acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, utilizou-se uma substância similar aos antioxidantes chamada NXY-059 que apresentou encorajadores resultados na fase 2 da pesquisa (Lees et al., 2006), no entanto na fase 3 não foram observados efeitos benéficos (Shuaib et al., 2007).

Um problema comum nos infartos é a lesão de reperfusão e existem estudos apontando que a terapia antioxidante pode reduzir os danos ao tecido reperfundido (Hanafy & Selim, 2012). A lesão de reperfusão é causada pela produção de muitas ERO e se este tecido estivesse suplementado de antioxidantes, o dano poderia ser minimizado.

Em um estudo com 13 pacientes com hemorragia intracerebral espontânea e 15 pacientes com hemorragia intracerebral decorrente de trauma, comparados com 40 pessoas saudáveis, observou-se que nos pacientes com hemorragia intracerebral havia uma redução na quantidade sérica de vitamina C (Polidori et al., 2001). Quanto mais grave o paciente, menor quantidade de vitamina C. Isto demonstra o quanto a presença de substâncias antioxidantes são indicadoras de boa saúde.

A terapia antioxidante pode ser realizada a partir do estímulo ao corpo à produção de antioxidantes, na suplementação de antioxidantes e também no uso de medicamentos que reduzam a produção de ERO.

Um estudo demonstra que a suplementação de selênio, das vitaminas A, C e E aumenta a atividade da glutathione peroxidase (importante enzima com atividade antioxidante) (Crimi et al., 2004). Também foi encontrada em uma metanálise a redução da mortalidade com a suplementação, principalmente do selênio (Hanafy & Selim, 2012).

Esta suplementação com antioxidantes, em pacientes críticos, tem sido chamada de nutrição imune. Possivelmente este nome deve-se ao fato da administração desses compostos antioxidantes atuam em várias vias do sistema imune reduzindo a inflamação e seus danos. Apesar de vários estudos demonstrarem seus efeitos benéficos, este tratamento ainda não é aceito, pois faltam definições claras de como utilizá-lo: dosagem, via de administração, quais substâncias (Hanafy & Selim, 2012).

O processo aterosclerótico que ocorre nos vasos sanguíneos é induzido pela presença de LDL oxidado. Este recruta macrófagos para a íntima dos vasos, e lesa as células endoteliais. Assim, um desbalanceamento entre as defesas antioxidantes e o EO é observado nas doenças ateroscleróticas.

Nos estudos realizados com animais, dietas antioxidantes têm a capacidade de reduzir a progressão do processo aterosclerótico (Witztum & Steinberg, 2001). Também em estudos observacionais, a dieta rica em vitaminas está correlacionada a um menor risco cardiovascular (Amic et al., 2007). No entanto, nos ensaios randomizados esse resultado não tem sido encontrado (Steinberg & Witztum, 2002).

Uma classe de antioxidante bastante estudada e que tem uma grande ação antioxidante são os flavonoides. Estes são encontrados em frutas, vegetais, vinhos e chás. Nas pessoas que os ingerem abundantemente em suas dietas, tem-se observado um menor risco cardiovascular do que em dietas menos abundantes (Cherubini et al., 2005).

Ao observar todos esses avanços na literatura científica sobre os antioxidantes e suas funções no organismo humano, vale salientar o quanto os antioxidantes têm sido

estudados como tratamentos coadjuvantes no cancer (Rajendran et al., 2014). O selênio, um potente antioxidante, já demonstrou *in vitro* a capacidade de induzir a apoptose das células do câncer de colorretal (Rajendran et al., 2014). Em um estudo com ratos com câncer de pulmão utilizou-se ácido ascorbico, selênio e alfa tocoferol, observando-se um aumento na sobrevida (Rajendran et al., 2014).

O SNC é particularmente sensível aos ERO e ao EO devido à baixa defesa antioxidante em comparação com os outros locais (Sheweita & Sheikh, 2011). Os tumores cerebrais estão associados com o aumento dos níveis de peroxidação lipídica e redução das defesas antioxidantes. Além disso, a utilização do antioxidante *N*-acetilcisteína foi capaz de reduzir a proliferação celular dos gliomas (Sheweita & Sheikh, 2011).

Em estudo de base populacional em indivíduos com glioma, observou-se que a alta ingestão de vitamina E está associada a um aumento da sobrevida e também o alto e moderado consumo de secoisolariciresinol estão associados ao aumento da sobrevida de pacientes com grau III na histologia do glioma. No entanto também foi observado que o alto consumo de alfa-caroteno está associado com uma piora da sobrevida no grau III, além de o mesmo secoisolariciresinol no grau IV ser associado com a piora do prognóstico (DeLorenze et al., 2010). Esses resultados, aparentemente contraditórios, demonstram que alguns antioxidantes podem ser positivos para alguns tipos de tumor e em graus específico de histologia tornando ainda mais complexa a sua abordagem terapêutica.

III.4. Flavonoides

Os flavonoides são um grupo de substâncias fitoquímicas naturalmente presentes em abundância em frutas, legumes e bebidas como o vinho e chá. Estes são anti-inflamatórios, cárdio-protetores e anticancerígenos (Amic et al., 2007). Seus benefícios são decorrentes principalmente da sua alta capacidade antioxidante.

A estrutura química básica de um flavonoide são dois anéis benzênicos e um pirano (Figura 1). A partir desta estrutura básica as variações na sua hidroxilação, metilação, glicosilação e outros radicais formam várias subfamílias como: flavonas, flavanas, flavonóis, catequinas, antocianidinas e isoflavonas (Amic et al., 2007).

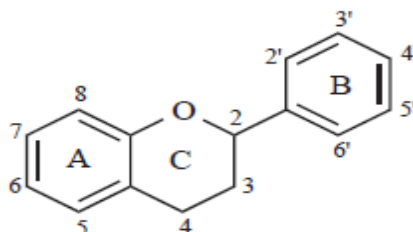


Figura 1. Estrutura química básica de um flavonoide.

Os flavonoides são fundamentais para a sobrevivência das plantas. Alguns têm o papel de regular o crescimento, outros tratam de destruir patógenos, outros inibem enzimas virais, alguns têm o papel de fotorreceptores e podem servir também como pigmentos. Já foram identificados, até o momento, mais de 9.000 flavonoides e a tendência é que se identifique muitos mais.

As pesquisas com os flavonoides intensificaram-se após a descoberta do paradoxo francês. Os franceses têm umas das menores incidências de doenças coronarianas, apesar do alto consumo de gorduras saturadas e do hábito de fumar de sua população. Este paradoxo é explicado pelo moderado e regular consumo de vinho tinto de sua população (Lippi et al., 2010).

Os benéficos efeitos dos flavonoides os tornam bastante cotados pela indústria farmacêutica para serem agentes terapêuticos em diversas doenças.

A estrutura química básica do flavonoide não possui atividade antioxidante. Acredita-se que a capacidade antioxidante do flavonoide advém da presença de radicais hidroxil nos anéis A e B e pelo grau de conjugação dos anéis B e C (Amic et al., 2007).

Os flavonoides também têm a capacidade de inativar enzimas pró-oxidantes, tais como a xantina oxidase, lipoxigenase, proteína-quinase C, ciclo-oxigenase, mono-oxigenase microsossomal e NADPH oxidase. Todas essas enzimas produzem ERO (Amic et al., 2007).

A primeira característica procurada em um flavonoide é sua atividade antioxidante. Apesar de haver modelos que preveem a atividade antioxidante de um flavonoide, muitas vezes são falhos, pois o resultado das previsões não se vê na prática. Os estudos *in vitro* são apenas a primeira fase para a descoberta da atividade antioxidante, pois *in vivo* existem muitas variáveis como absorção, degradação, penetração celular, entre outras. Assim, há um longo trabalho a ser desenvolvido para termos pílulas contendo flavonoides para prevenir e tratar doenças (Amic et al., 2007).

Assim, para observar o cenário a atual do que já está sendo testado no tratamento de tumores cerebrais o presente estudo visa realizar uma revisão dos ensaios clínicos com flavonoides em tumores cerebrais abrangendo também outras neoplasias.

IV. METODOLOGIA

Foram realizados levantamentos no dia 20 de julho de 2014 nos portais PubMed⁽¹⁾ e Web of Science⁽²⁾ com as seguintes palavras chaves, e duas estratégias de busca:

- a. “gliomas”, “flavonoids” e “clinical trial”, entre os quais o delimitador booleano *and*;
- b. “brain tumor”, “flavonoids” e “clinical trial”, também com uso do delimitador *and*.

Para ambos os levantamentos, foram também aplicados como delimitadores:

1. período do ano 1970 ao ano 2014; e
2. língua de publicação: inglesa.

Os critérios e etapas de seleção dos artigos foram:

- I. leitura do título e resumo do artigo;
- II. se selecionados, os artigos completos foram buscados pelo Portal Periódicos CAPES⁽³⁾; e
- III. na etapa seguinte, após a leitura do artigo completo, só foi incluído aquele que abordava sobre flavonoides em neoplasias; ou seja, nessa etapa todos os outros artigos não correlacionados com o objetivo deste estudo foram excluídos.

Foi também realizada a busca ativa das referências bibliográficas dos artigos incluídos nas etapas anteriores, sobre ensaios clínicos com flavonoides em portadores de

¹Acessado via www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

²Acessado via <https://webofknowledge.com/>

³ É um portal oferecido pelo governo brasileiro, o qual as universidades federais de ensino superior têm acesso a várias bases de artigos científicos. Acessado via www.periodicos.capes.gov.br

neoplasias; e após a leitura desses últimos, foram incluídos aqueles que preencheram os critérios de inclusão supramencionados.

V. RESULTADOS

Foram encontrados seis artigos na busca inicial no portal PubMed e três artigos no portal *Web of Science*. Destes nove artigos, um foi excluído, pois não se tratava do tema em estudo. Outros dois artigos foram excluídos, pois não se encontravam acessíveis pelo portal de periódicos do CAPES. Restando seis artigos para a leitura e avaliação.

Destes seis artigos, dois eram ensaios clínicos e os outros quatro eram revisões sistemáticas. Destes quatro artigos que eram revisões sistemáticas foi realizada uma busca ativa em suas referências bibliográficas por ensaios clínicos citados, encontrando-se mais treze ensaios clínicos que foram adicionados à revisão.

Totalizaram, portanto, para a análise neste estudo sobre ensaios clínicos com flavonoides em cânceres, quinze artigos. Estes compreendiam três drogas: O ácido acético de flavona, a quercetina e o flavopiridol, que foram analisados separadamente.

V.1. Ácido Acético de Flavona

Em um dos estudos realizado em crianças com vários tipos de neoplasias, dentre estas glioma e astrocitoma, foi utilizado o ácido acético de flavona (AAF) em dois esquemas: Um destes com doses de 5,120 mg/m² ou 6,144 mg/m² administradas em três horas por via intravenosa, ou em doses de 10,000; 12,500; 15,000; 17,500 mg/m² administradas em 24 horas, estes dois esquemas eram repetidos a cada três semana durante o período do estudo, ou enquanto o paciente demonstra-se alguma eficácia no tratamento. Nos pacientes que tinham tumores cerebrais dos tipos glioma do tronco cerebral ou astrocitoma foi observado uma estabilização do quadro, contudo, só foram estudados apenas dois casos de tumores cerebrais dos tipos anteriormente citados e nestes respectivamente houve uma estabilização por nove semanas em um deles e no outro por quatro semanas. Nas outras neoplasias não se observou nenhuma alteração no avanço da doença. O estudo foi interrompido porque pela impressão dos investigadores, apesar das altas doses não foi observado uma ação antitumoral (Pratt et al., 1991).

No estudo realizado por O'Reilly e colaboradores, observou-se também a atividade do AAF em pacientes com melanoma. Neste estudo o autor cita a grande eficácia que o AAF tem contra tumores sólidos em ratos (O'Reilly et al., 1993). Então, neste estudo é testado a atuação do flavonoide juntamente com a interleucina 2 (IL-2) contra melanomas. O estudo não mostrou evidências que o AAF aumentou as regiões de

necrose nos tumores sólidos, apesar de também ter poucos efeitos colaterais que estavam muito mais associados ao uso da IL-2, mas no estudo foi observado em dois pacientes que as metástases hepáticas sumiram completamente e nestes o tratamento foi prolongado por 17 e 20 meses. O artigo cita outro ensaio clínico realizado apenas com a IL-2 e os resultados foram semelhantes, no entanto no estudo de O'Reilly e colaboradores utilizarem uma menor dose de IL-2. Segundo os autores, estes resultados indicam que mais estudos devem ser realizados sobre a ação sinérgica do AAF com a IL-2 (O'Reilly et al., 1993).

V.2. Quercetina

A quercetina é um flavonoide natural encontrado em maçãs, cebolas, chá, brócolis, entre outros. Tem descrita na literatura atividades anti-inflamatória e anticarcinogênica (Morrow et al., 2001). Tem estrutura química (Figura 2) apresentando vários radicais hidroxil.

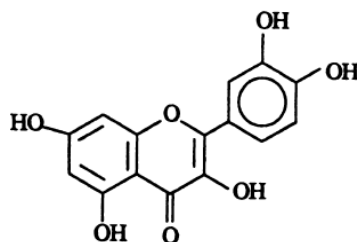


Figura 2. Estrutura química quercetina

Em um ensaio clínico realizado com quatro pessoas saudáveis estudou-se o efeito da suplementação da quercetina sobre as metaloproteínas e seus inibidores. Estas têm relação com o câncer, pois parecem estar associadas com seu desenvolvimento e crescimento (Morrow et al., 2001). Neste ensaio clínico as quatro pessoas estudadas passaram as duas primeiras semanas tomando placebo, e por mais duas semanas tomaram 30 mg de quercetina e após isto passaram 5 semanas sem tomar nada. No final de cada etapa foi recolhido amostra de sangue onde foram estudados os linfócitos do sangue periférico e a disponibilidade das metaloproteínas 1 e 2 e seu inibidores 1 e 2, estes impedem a atividade da metaloproteína 1 e a da metaloproteína 2. A disponibilidade foi avaliada a partir do kit Biotrak da farmácia Amersham que utiliza o método ELISA para determinar a quantidade das

metaloproteinases e seus inibidores. Este estudo teve como resultado a redução do inibidor 1 que tem na literatura científica um papel no câncer não bem caracterizado (Morrow et al., 2001). Em alguns estudos ele está associado como fator protetor, em outros como indicador de gravidade do câncer (Morrow et al., 2001).

Em um ensaio clínico de fase 1 foram estudados 51 pacientes sem quimioterapia há pelo menos 3 semanas, sem radioterapia extensiva e que tinham uma expectativa de vida acima de 12 semanas. Neste estudo foram utilizadas doses de 60 mg/m^2 a 1700 mg/m^2 , começando-se com doses pequenas e aumentando gradativamente até se observar toxicidade; não foi observada nenhuma toxicidade 630 mg/m^2 . Em doses mais altas que 630 mg/m^2 perceberam-se alguns casos nefrotoxicidade que retornavam a normalidade com a interrupção do tratamento, no máximo em 34 dias. Além da nefrotoxicidade foi observado dor durante a aplicação que durava poucos segundos, observou-se alguns casos de enjoo e foram observados também dois eventos cardiovasculares durante o estudo. Outra observação do estudo foi a inibição da atividade da tirosina quinase dos linfócitos o que pode refletir a realidade de outras células do corpo (Ferry et al., 1996). A tirosina quinase está relacionada com o desenvolvimento do câncer e sua inibição poderia levar a uma senescência da atividade proliferativa (Ferry et al., 1996). Ainda neste estudo foi observado que em dois pacientes, um com câncer de ovário e outro com hepatocarcinoma, houve redução de seus marcadores tumorais, antígeno cancerígeno 125 (CA 125) e α -fetoproteína, respectivamente, mas não foi observado o correspondente achado radiológico (Ferry et al., 1996). Assim, este artigo abre espaço para futuros ensaios clínicos de fase 2, observando toxicidade, dosagens e a inibição da atividade da tirosina quinase, o que poderia estar associado com sua atividade antiproliferativa e assim se tornar um agente terapêutico nas neoplasias.

V.3. Flavopiridol

O flavopiridol é um flavonoide semissintético inibidor das quinases dependentes de ciclina. Este foi isolado de um alcaloide obtido da espécie *Dysoxylum binectariferum*, uma planta originária da Índia (Zhai et al., 2003). Portanto ele atua no ciclo celular, impedindo a sua multiplicação, sendo assim um potencial agente anticâncer (Senderowicz et al., 1998). Tem estrutura química (Figura 3) com alguns radicais hidroxil e outras estruturas polares.

Em um primeiro ensaio clínico de fase 1 realizado com flavopiridol em 49 pacientes, estabeleceu-se doses toleráveis atingindo os níveis plasmáticos necessários para a ação terapêutica, avaliando os principais efeitos colaterais e algumas atividades antitumorais. Neste estudo ficou estabelecido que a dose de 50 mg/m^2 é bem tolerada e tem como efeito colateral principal diarreia que pode ser tratada com loperamida. Foram testadas doses até 122 mg/m^2 com diarreia como principal efeito colateral. Também foi observada hipotensão, imunossupressão, efeitos pró-inflamatórios (fadiga, anorexia, entre outros), hiperbilirrubinemia e hiperglicemia. O estudo indica que doses acima de 50 mg/m^2 podem ser utilizadas a depender da estabilidade do paciente, e para doses maiores é necessário utilizar terapia antidiarreica (Senderowicz et al., 1998). Neste ensaio clínico foi observada resposta clínica com remissão da doença de um paciente com câncer renal, com metástase pulmonar; também foi observada regressão do tumor em mais três pacientes com linfoma não Hodgkin, cólon e renal, além de mais 10 pacientes terem suas doenças estabilizadas (Senderowicz et al., 1998). Por isso esse ensaio clínico propões novos ensaios clínicos de fase 2 para terem resultados mais conclusivos.

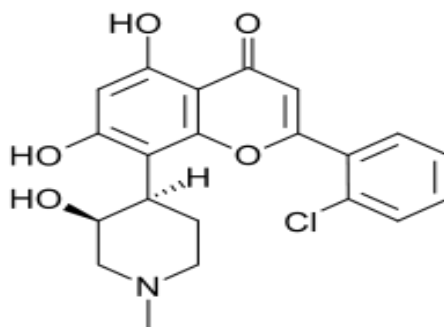


Figura 3. Estrutura química flavopiridol

No ensaio clínico de fase 2 subsequente foi testado o flavopiridol em 35 pacientes com câncer renal metastático a uma dose sugerida no estudo anterior de 50 mg/m^2 . Não foi observada nenhuma regressão ou remissão dos tumores dos pacientes com essa dosagem. O estudo sugere que é possível que o flavopiridol tenha ações de estabilização da doença, mas nesse estudo não é possível esta afirmação já que o mesmo não se propôs a essa abordagem (Stadler et al., 2000). Além dos efeitos colaterais já observados no anterior estudo como diarreia e astenia, neste estudo foi observada uma associação do aumento de incidência de eventos tromboembólicos (Stadler et al., 2000).

Em um ensaio clínico de fase 2 do flavopiridol realizado com 16 pacientes com câncer gástrico metastático, não se observou nenhuma regressão da doença nem mínimo

efeito positivo. Apesar de no estudo se observar algumas necroses de metástases, estas não foram associadas com o flavopiridol, podendo ser da história natural da doença (Schwartz et al., 2001). Neste estudo foram utilizadas dosagens de 50 mg/m² em 8 pacientes, em 3 pacientes, 40 mg/m², em 5 pacientes, 60 mg/m². O estudo além de observar os efeitos colaterais já relatados como diarreia e astenia, este confirma o estudo de Stadler e colaboradores (2000) com a observação do aumento de efeitos tromboembólicos, principalmente venosos (Schwartz et al., 2001). O estudo ainda comenta que o flavopiridol reduz bastante a qualidade de vida, devido principalmente a astenia, descartando-o como tratamento único em câncer gástrico. No entanto sugere a possibilidade de seu uso em combinação com paclitaxel no tratamento de câncer gástrico metastático (Schwartz et al., 2001). Em estudo subsequente com o flavopiridol e paclitaxel em câncer gástrico metastático, estabeleceu-se uma dosagem de 175 mg/m² de paclitaxel em 3 horas no primeiro dia e no segundo dia 70 mg/m² de flavopiridol. Observou-se nesse estudo uma maior estabilização da doença nos pacientes do que apenas com o uso de paclitaxel, além de um caso de retração de um câncer de esôfago sustentada por 19 meses (Schwartz et al., 2002). Neste último ensaio clínico, ao contrário dos anteriores, os efeitos colaterais como a diarreia foram bastante reduzidos, o que pode ser explicado por ser apenas um dia de uso de flavopiridol ao contrário das 72 horas dos outros estudos (Schwartz et al., 2002). Por fim o flavopiridol demonstrou uma associação positiva com paclitaxel o que deve ser averiguado em estudo de fase 2 (Schwartz et al., 2002).

Em um ensaio clínico de fase 2 foi testado o flavopiridol no esquema de 50 mg/m² em 72 horas a cada 21 dias (Kouroukis et al., 2003). Neste foram selecionados 30 pacientes todos com linfoma de células do manto. Foi observada uma resposta parcial em 11% dos pacientes, houve estabilização em 71% e 18% tiveram progressão da doença (Kouroukis et al., 2003). O flavopiridol demonstrou uma atividade pequena contra o linfoma de células do manto, mas ficou demonstrada a sua atividade neste ensaio, que poderia ser aumentada em uma combinação com outras drogas (Kouroukis et al., 2003). Em outro estudo com flavopiridol em células do manto no esquema de 50 mg/m² em 72 horas a cada 14 dias, foi observado 3 pacientes com estabilização e 7 com progressão em paciente com recidivas ou linfoma refratários de células do manto (Lin et al., 2002). Foi observado nestes dois estudos os mesmos principais efeitos colaterais como diarreia e fadiga (Lin et al., 2002; Kouroukis et al., 2003).

No ensaio clínico de fase 2 realizado com 20 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas em estágio IV não foi observado atividade citotóxica do

flavopiridol (Shapiro et al., 2001). Neste estudo foi utilizado a dosagem já citada de 50 mg/m² em 72 horas a cada 14 dias (Senderowicz et al., 1998) e também foram observados os efeitos colaterais já anteriormente citados de diarreia e astenia, além de eventos tromboembólicos venosos que ocorreram em 7 pacientes (Shapiro et al., 2001).

Em outro teste clínico de fase 2 em câncer colorretal em 20 pacientes utilizando a dosagem sugerida por Senderowicz et al. (1998), observou-se a estabilização em apenas 5 pacientes, 13 pacientes avaliados tiveram progressão da doença e dois pacientes não foram avaliados (Aklilu et al., 2003). Ainda foram observados os efeitos colaterais já relatados como diarreia em 75% dos pacientes e fadiga em 21%. Apesar destes resultados, o estudo sugere a possibilidade de combinação com outras drogas por o flavopiridol ter baixa toxicidade e ter um resultado na redução da progressão da doença (Aklilu et al., 2003).

Em um ensaio clínico de fase 1 que repetiu a forma de administração do flavopiridol em 72 horas a cada duas semanas do estudo Senderowicks et al. (1998) foi indicado a administração de 40 mg/m² em 24 horas para ensaios clínicos de fase 2 (Thomas et al., 2002). Esta indicação é menor que a realizada pelo estudo de Senderowicks et al. (1998) que indicava 50 mg/m², pois neste mais recente estudo foi observado uma maior intolerabilidade na dosagem de 50 mg/m². O estudo observou que o flavopiridol nesse esquema de administração atingia concentrações micromolares de $416,6 \pm 98,9$ o que em estudo *in vitro* é suficiente para a parada do ciclo celular (Thomas et al., 2002). Foram observados os mesmos efeitos colaterais do estudo de Senderowicks et al. (1998) com diarreia como principal sintoma colateral (Thomas et al., 2002). Ainda nesse estudo um paciente com esse esquema de administração a partir do segundo ciclo de 24 horas teve regressão do câncer gástrico e já no quarto ciclo teve remissão completa e manteve esta por dois anos após tratamento (Thomas et al., 2002).

Outro ensaio clínico de fase 1 do flavopiridol buscou outro esquema de administração, utilizando a administração em 1 hora da droga ao invés da administração ao longo das 24 horas como nos estudos anteriormente citados de Senderowicks et al. (1998) e Thomas et al. (2002). Os pesquisadores testaram três tipos de esquemas realizados a cada três semanas com infusões de 1 hora: Flavopiridol em 5 dias com dosagens de 12, 17, 24, 30, 37,5, 52,5 mg/m²; em 3 dias com dosagens de 50 e 62,5 mg/m² e em 1 dia com dosagens de 62,5 e 78 mg/m² (Tan et al., 2002). A partir deste estudo foi indicado para fase 2 a administração intravenosa de 37,5 mg/m² de flavopiridol em uma hora por cinco dias, 50 mg/m² por três dias e 62,5 mg/m² em um dia a cada três semanas todos estes (Tan et al., 2002). Neste estudo observou-se os

efeitos colaterais já relatados de diarreia, náuseas e fadiga, além de também observar em doses acima de 52,5 mg/m² por cinco dias muitos casos de neutropenia de graus variáveis, incluindo grau 4. Foi observado a estabilização de 12 pacientes nos 50 avaliados, dentre estes, 58 % por mais de 6 meses (Tan et al., 2002).

No último estudo avaliado nesta revisão foi estudado o flavopiridol em infusões de uma hora como indicado no estudo de Tan et al. (2002), a diferença é que nesse estudo foi observada a relação entre a toxicidade da droga e a sensibilidade do paciente a partir de seu genótipo para a enzima glucuronil transferase 1A1 (UGT1A1). Na hipótese do artigo, esta enzima estaria relacionada com a detoxicação do flavopiridol e a partir dos genótipos dos pacientes poder-se-ia prever a sensibilidade do indivíduo à droga e reduzir, portanto, a dosagem, ou aumentar, a depender de cada caso, tornando assim a droga mais eficiente. Porém o artigo não percebeu nenhuma diferença na farmacocinética da droga a partir dos diferentes genótipos dos 49 pacientes genotipados no estudo (Zhai et al., 2003).

VI. DISCUSSÃO

Primeiramente, o presente estudo tinha como objetivo principal avaliar se os flavonoides teriam alguma eficácia no tratamento contra tumores cerebrais. Nesta revisão apenas um artigo dos resultados tinha na sua população estudada dois pacientes com tumores primários do SNC que foi o artigo de Pratt et al. (1991). Neste foi observado a estabilização de um glioma de tronco cerebral que teve uma estabilização por 9 semanas e um astrocitoma que teve uma estabilização por quatro semanas (Pratt et al., 1991). Nenhum dos ensaios clínicos de fase 2 incluiu pacientes com tumores cerebrais excluindo de seus estudos os paciente com metástases para o SNC. Isto possivelmente se deve ao fato de o prognóstico dos pacientes com metástases para o SNC ser bastante reduzido. A partir disto supõe-se que a literatura científica com ensaios clínicos ainda não tenha explorado o uso de flavonoides em tumores cerebrais. Em um estudo *in vitro* com butirato de sódio e quercetina foi observado a indução da senescência de células da linhagem U87 de glioma humano (Vargas et al., 2014). Neste mesmo estudo também foi testado em astrócitos e as drogas não afetaram essas células, o que indica a segurança das drogas em não atingirem células normais do SNC (Vargas et al., 2014). Também o estudo cita outro estudo que testou a capacidade da quercetina em atravessar a barreira hematoencefálica, grande impedimento para que as drogas atinjam o cérebro (Vargas et al., 2014). A partir deste estudo pode-se deduzir o potencial terapêutico da quercetina, um dos flavonoides estudados nesta revisão. Assim tanto o AAF que demonstrou atividade em glioma e astrocitoma em ensaio clínico de fase 1, quanto a Quercetina, têm potencial em se tornarem agentes terapêuticos nos tumores cerebrais. No entanto é necessário que sejam realizados ensaios clínicos de fase 2 em paciente com tumores cerebrais para que possa-se esclarecer este potencial.

Em um estudo *in vitro* com o flavopiridol e temozolomida (principal quimioterápico utilizado em gliomas) demonstrou-se que o flavopiridol seria capaz de potencializar a atividade da temozolomida e reduzir a resistência das células à droga (Hayashi et al., 2013), o que indica também que o flavopiridol deve ser conduzido para ensaios clínicos de fase 2 em tumores cerebrais.

Portanto nesta revisão percebemos que apesar de já existirem alguns artigos demonstrando o efeito dos flavonoides por nós estudados, ainda não existem ensaios clínicos direcionados ao teste com flavonoides em tumores cerebrais.

Nosso outro objetivo é avaliar o estudo dos flavonoides na terapêutica contra as neoplasias de maneira geral. Nesta revisão podemos observar que as três substâncias

avaliadas estão em diferentes níveis de teste. A primeira avaliada foi o AAF, representada por dois artigos um estudo com pacientes pediátricos e outro realizado em pacientes com melanoma. No primeiro o estudo de Pratt et al. (1991) foi interrompido devido os autores não perceberem ação antitumoral do AAF, apesar dos dois casos de estabilização de tumores cerebrais. No segundo estudo O'Reilly et al. (1993) a combinação do AAF com IL-2 não demonstrou evidências de aumento de regiões de necrose nos tumores, apesar de serem observados dois casos de remissão de metástases hepáticas, indicando assim a necessidade de maiores estudos. Estes dois artigos um de 1991 e outro de 1993, são bastante antigos e, no entanto na busca no PubMed por artigos mais novos sobre a substância AAF nas neoplasias em ensaios clínicos não foi encontrado novos artigos, o que demonstra uma interrupção dos estudos com a substância AAF e a questão sobre a eficácia dessa substância fica a esclarecer. Um agente semelhante ao AAF, o vadimezan, que atua também desorganizando a vascularização do tumor, demonstrou aumentar a ação antitumoral do paclitaxel e da carboplatina nos tumores de células pequenas do pulmão e já está sendo conduzido um ensaio clínico de fase 3 (McKeage & Baguley, 2010).

A quercetina também só foi representada por dois artigos nesta revisão e no artigo de Morrow et al. (2001) só foram estudados quatro pessoas saudáveis apenas para medir a quantidade de metaloproteínases e seus inibidores. Neste estudo de Morrow et al. (2001) os resultados foram inconclusivos, pois apesar de encontrarem a redução do inibidor da metalaproteinase 1, isto não estará bem caracterizado na relação com o câncer. No outro estudo, o de Pratt et al. (1996), em 51 pacientes com neoplasias observou-se uma inibição da atividade da tirosina quinase e também observou-se a redução de marcadores antitumorais do câncer de ovário e do hepatocarcinoma. Este estudo de Pratt et al. (1996) era um estudo de fase 1 que indicou estudos de fase 2 que não foram encontrados na literatura nos mecanismos de busca no PubMed e no Web of Science. No entanto foi encontrado um artigo mais recente sobre o papel da quercetina nos tumores de ovário *in vivo* observando que a quercetina induzia a apoptose das células neoplásicas e reduzia o crescimento dos tumores nos ratos (Yi et al., 2014). O interessante deste último estudo é que este corrobora a observação do estudo anterior de Pratt et al. (1996) que observou a redução do marcador CA 125, o que apoia a indicação de ensaios clínicos de fase 2 com pacientes com neoplasias de ovário.

O flavopiridol teve onze artigos analisados nesta revisão, sendo quatro ensaios clínicos de fase 1, um ensaio clínico analisando a relação do flavopiridol e o genótipo do indivíduo e seis ensaios clínicos de fase 2.

Os ensaios clínicos de fase 1 determinaram as dosagens e os esquemas de administração. Dois deles trabalharam em esquemas de 72 horas a cada duas semanas, o primeiro realizado foi o de Senderowicks et al. (1998) que indicou a dosagem de 50 mg/m² a cada dia das 72 horas. No segundo estudo de Thomas et al. (2002) ficou indicada a dosagem de 40 mg/m², dia, segundo os autores, neste estudo observou-se mais intolerabilidade à droga do que no estudo de Senderowicks et al. (1998). Ainda nos ensaios clínicos de fase 1, um dos artigos avaliou a terapia combinada do paclitaxel com flavopiridol no esquema de 175 mg/m² de paclitaxel em 3 horas no primeiro dia e no segundo dia 70 mg/m² de flavopiridol, sendo repetidas estas drogas a cada 21 dias durante o período do estudo, ou enquanto houvesse resposta clínica dos pacientes (Schwartz et al., 2002). Este artigo observou atividade desta terapia em pacientes com neoplasia em esôfago, pulmão e próstata, além de observar um caso de retração de um câncer de esôfago que se sustentou por 19 meses, indicando, portanto, ensaios clínicos de fase 2 deste esquema (Schwartz et al., 2002). No último ensaio clínico de fase 1 foi testado um esquema de infusão de uma hora ao invés de 24 horas dos estudos de Senderowicks et al. (1998) e Thomas et al. (2002) (Tan et al., 2002). Neste estudo ficou indicado três esquemas do flavopiridol em uma hora: 37,5 mg/m² por cinco dias, 50 mg/m² por três dias e 62,5 mg/m² em um dia. Cada um destes esquemas tinha o ciclo de vinte um dias e eles foram repetidos durante o período do estudo, ou enquanto houvesse resposta clínica dos pacientes (Tan et al., 2002). Ainda neste estudo observou-se a estabilização de 12 pacientes dos 50 avaliados (Tan et al., 2002).

O ensaio clínico que buscou avaliar a toxicidade da droga a partir do genótipo do indivíduo para a enzima UGT1A1 não conseguiu obter nenhuma relação entre o genótipo e a toxicidade da droga.

Os ensaios clínicos de fase 2 avaliados nesta revisão seguiram o estudo inicial de fase 1 de Senderowicks et al. (1998), apenas um dos estudos utilizou um ciclo maior, onde ao invés de duas semanas fez um intervalo de três semanas para reinício do ciclo, tendo a média de quatro ciclos até o fim do estudo (Kouroukis et al., 2003). As neoplasias contempladas nestes ensaios clínicos de fase 2 foram: câncer de rim metastático, câncer gástrico, câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV, linfoma de manto e câncer colorretal.

No estudo de Stadler et al. (2000) este não observou eficácia do flavopiridol no tratamento do câncer de rim metastático, no entanto o estudo sugere a possibilidade do flavopiridol poder estabilizar a doença, o que não pode ser afirmado neste devido ao desenho do estudo (Stadler et al., 2000).

No estudo de Schwartz et al. (2001) este descarta a possibilidade do tratamento único do câncer gástrico metastático com o flavopiridol e relata a redução da qualidade de vida neste tratamento para os pacientes. No entanto este abre a possibilidade da combinação com outras drogas, o que o próprio autor realiza em estudo subsequente já citado de fase 1 (Schwartz et al., 2002).

No câncer de pulmão de células não pequenas em estágio IV não se observou atividade citotóxica no esquema sugerido por Senderowicks et al. (1998) (Shapiro et al., 2001). No entanto observaram-se períodos de estabilização da doença com uma toxicidade aceitável. Em um estudo de fase 1 mais recente na literatura combinou-se o flavopiridol com paclitaxel e carboplatina e observou-se, dos doze pacientes avaliados, oito pacientes tiveram a regressão parcial do tumor e quatro estabilizaram a doença (George et al., 2008).

No linfoma do manto observou-se a resposta parcial em 11% dos pacientes e 78% tiveram estabilização no estudo de Kouroukis et al. (2003), no entanto no estudo de Lin et al. (2002) dos 10 pacientes avaliados apenas 3 tiveram a estabilização do quadro. Possivelmente isso se deve ao fato de que no estudo de Lin et al. (2002) os pacientes eram refratários a outras quimioterapias já adotadas. O estudo de Kouroukis et al. (2003) observou uma resposta do flavopiridol nos linfomas de manto e este indica que a combinação do flavopiridol pode ainda trazer maiores efeitos ao tratamento dessa neoplasia (Kouroukis et al., 2003).

No câncer colorretal observou-se a estabilização de 5 pacientes em 18 avaliados, apesar de o estudo indicar a necessidade de novas investigações em combinação com outras drogas, devido à baixa toxicidade do flavopiridol (Aklilu et al., 2003).

Após todos estes estudos sobre o flavopiridol ainda não ficou bem esclarecido a atuação deste e sua eficácia no tratamento dessas neoplasias. No entanto, destes estudos, aquele em que ele foi mais eficaz foi nos linfomas de células do manto com resposta parcial de 11%, contudo outros estudos com maior quantidade de paciente precisam ser realizados. Além disso, o flavopiridol ainda pode ser combinado com outras drogas e trabalhar sinergicamente com estas como ficou aberta a possibilidade nos estudos de Schwartz et al. (2002) e de George et al. (2008).

Outra análise a ser observada neste estudo é que dois dos flavonoides aqui estudados não foram analisados por suas capacidades antioxidantes, mas sim por seu efeito ou antiangiogênico, ou por inibir a quinase dependente de ciclina. O único flavonoide de fato que tem como característica principal sua atividade antioxidante foi a quercetina que como podemos ver em sua estrutura química (figura 2), esta tem quatro

hidroxilas nos anéis A e B, o que pelo estudo de Amic et al. (2007) indica sua potência antioxidante. Portanto, além de observarmos a carência de ensaios clínicos da literatura médica com flavonoides em neoplasias, ainda é mais escasso ensaios clínicos que busquem testa-los por sua habilidade antioxidante, apesar de já existirem na literatura muitos artigos *in vitro* e *in vivo* que demonstram que essa habilidade é terapêutica (DeLorenze et al., 2010; Kyritsis et al., 2011; Sheweita & Sheikh, 2011; Rajendran et al., 2014).

VII. CONCLUSÕES

1. Não foram encontrados artigos, de ensaios clínicos, com flavonoides direcionados ao tratamento de tumores cerebrais;
2. Com base nas evidências descritas em outros tipos de estudos, *in vitro* e *in vivo*, há perspectivas da aplicação do uso de flavonoides em casos com tumores cerebrais;
3. Há incipientes estudos do uso de flavonoides em portadores de neoplasias em geral;
4. Dos três flavonoides estudados neste trabalho (AAF, quercetina e flavopiridol), o flavopiridol é o mais avaliado entre os artigos revistos; e
5. A quercetina foi o único flavonoide estudado que foi testado devido a seu papel antioxidante.

VIII. SUMMARY

A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL TRIALS WITH FLAVONOIDS IN BRAIN TUMORS WITH FOCUS ON GLIOMA

Introduction: This study is a systematic review which aimed to evaluate the use of flavonoids in clinical trials in the cancers, with a focus on brain tumors. The cancer has been extensively studied worldwide and one of the causes associated with their establishment is the formation of free radicals in the body that damage cells and their genetic material causing uncontrolled growth. Among the deadliest malignancies, have brain tumors and of these gliomas are the most malignant brain primary tumors. It is of interest in the medical literature increase the arsenal of drugs capable of treating patients with cancers. A class of substances that has been the target of interest to researchers is the flavonoids due to their high variability in nature and most of them have antioxidant activities, the which combat the free radicals associated with the establishment and development of cancers. Objectives: The main answer is if flavonoids have some efficacy in the treatment of brain tumors and its secondary objective is observe the current advances in research about flavonoids in cancers. Methodology: So was sought in two portals medical literature, the PUBMED and the Web of Science, articles, using the words: glioma, brain tumor, flavonoids and clinical trial. Inclusion criteria were: to be clinical trial; and to have as themes: flavonoids, brain tumors and neoplasms. Results: In total 15 articles were reviewed in this study, which covered three flavonoids (flavone acetic acid, quercetin and flavopiridol) tested in clinical trials of phase 1 and 2. Sporadic results remission were observed for some types of cancers in clinical phase 1, but in phase 2 studies the results were not very conclusive. No clinical trial directed to the treatment of brain tumors has been found. Discussion: The flavonoids in clinical trials in cancers demonstrated partial efficacy. Although many studies *in vitro* and *in vivo* demonstrate the effectiveness of these substances, it was observed that the literature in this area is still at the beginning, with few therapeutic approaches. Conclusion: 1 - From our results it was not possible to observe the action of flavonoids on brain tumors. 2 - Studies with use of flavonoids in cancer in general are still inconclusive.

Keywords: 1 Neoplasms; 2. Brain Neoplasms; 3. Flavonoids; 4. glioma.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aklilu M, Kindler HL, Donehower RC, Mani S, Vokes EE. Phase II Study of Flavopiridol in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1270-3.
2. Amic D, Davidovic-Amic D, Beslo D, Rastija V, Lucic B, Trinajstic N. Sar and Qsar of the Antioxidant Activity of Flavonoids. *Curr Med Chem.* 2007 ; 14: 827-45.
3. Cherubini A, Vigna GB, Zuliani G, Ruggiero C, Senin U, Fellin R. Role of Antioxidants in Atherosclerosis: Epidemiological and Clinical Update. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 2017-32.
4. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Astuto M, Bontempo P, Pignalosa O, Vietri MT, Molinari AM, Sica V, Della Corte F, Napoli C. The Beneficial Effects of Antioxidant Supplementation in Enteral Feeding in Critically Ill Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2004; 99: 857-63.
5. Oliveira DM, Lima RMF, El-Bacha RS. Brain Rust: Recent Discoveries on the Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Nutr Neurosci.* 2012; 15: 94-102.
6. DeLorenze GN, McCoy L, Tsai AL, Quesenberry CP, Rice TJr, Il'yasova D, Wrensch D. Daily Intake of Antioxidants in Relation to Survival among Adult Patients Diagnosed with Malignant Glioma. *BMC câncer.* 2010; 10: 215.
7. Ferry DR, Smith A, Malkhandi J, Fyfe DW, deTakats PG, Anderson D, Baker J, Kerr DJ. Phase I Clinical Trial of the Flavonoid Quercetin: Pharmacokinetics and Evidence for in Vivo Tyrosine Kinase Inhibition. *Clin Cancer Res.* 1996; 2: 659-68.
8. George S, Kasimis BS, Cogswell J, Schwarzenberger P, Shapiro GI, Fidas P, Bukowski RM. Phase I Study of Flavopiridol in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2008; 9: 160-5.
9. Hanafy KA, Selim MH. Antioxidant Strategies in Neurocritical Care. *Neurotherapeutics.* 2012; 9: 44-55.
10. Harris RA, Amor S. Sweet and Sour--Oxidative and Carbonyl Stress in Neurological Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011; 10: 82-107.
11. Hayashi T, Adachi K, Ohba S, Hirose Y. The Cdk Inhibitor Flavopiridol Enhances Temozolomide-Induced Cytotoxicity in Human Glioma Cells. *J Neurooncol.* 2013; 21: 169-78.
12. Klaunig JE, Kamendulis LM. The Role of Oxidative Stress in Carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004; 44: 239-67.

13. Kouroukis CT, Belch A, Crump M, Eisenhauer E, Gascoyne RD, Meyer R, Lohmann R, Lopez P, Powers J, Turner R, Connors JM. Flavopiridol in Untreated or Relapsed Mantle-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1740-5.
14. Kyritsis AP, Bondy ML, Levin VA. Modulation of Glioma Risk and Progression by Dietary Nutrients and Antiinflammatory Agents. *Nutr Cancer*. 2011; 63: 174-84.
15. Lee YJ, Shacter E. Oxidative Stress Inhibits Apoptosis in Human Lymphoma Cells. *J Biol Chem*. 1999; 274: 19792-8.
16. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hardemark HG, Wasiewski WW. Nxy-059 for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2006; 354: 588-600.
17. Lin TS, Howard OM, Neuberg DS, Kim HH, Shipp MA. Seventy-Two Hour Continuous Infusion Flavopiridol in Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43: 793-7.
18. Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Red Wine and Cardiovascular Health the French Paradox Revisited. *International Journal of Wine Research*. 2010; 2:1-7.
19. McKeage MJ, Baguley BC. Disrupting Established Tumor Blood Vessels: An Emerging Therapeutic Strategy for Cancer. *Cancer*. 2010; 116: 1859-71.
20. Monteiro, Rego GT, Koifman S. Brain Tumors Mortality in Brazil, 1980-1998. *Cad. Saúde Pública*. 2003; 19: 1139-51.
21. Morrow DM, Fitzsimmons PE, Chopra M, McGlynn H. Dietary Supplementation with the Anti-Tumour Promoter Quercetin: Its Effects on Matrix Metalloproteinase Gene Regulation. *Mutat Res*. 2001; 480: 269-76.
22. O'Reilly SM, Rustin GJ, Farmer K, Burke M, Hill S, Denekamp J. Flavone Acetic Acid (Faa) with Recombinant Interleukin-2 (Ril-2) in Advanced Malignant Melanoma: I. Clinical and Vascular Studies. *Br J Cancer*. 1993; 67: 1342-5.
23. Polidori MC, Mecocci PC, Frei B. Plasma Vitamin C Levels Are Decreased and Correlated with Brain Damage in Patients with Intracranial Hemorrhage or Head Trauma. *Stroke*. 2001; 32: 898-902.
24. Pratt CB, Relling MV, Meyer WH, Douglass EC, Kellie SJ, Avery L. Phase I Study of Flavone Acetic Acid (Nsc 347512, Lm975) in Patients with Pediatric Malignant Solid Tumors. *Am J Clin Oncol*. 1991; 14: 483-6.
25. Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas RN, Lakshminarasiah U, Gopas J, Nishigaki I. Antioxidants and Human Diseases. *Clin Chim Acta*. 2014; 436: 332-47.
26. Rattan SI. Theories of Biological Aging: Genes, Proteins, and Free Radicals. *Free Radic Res*. 2006; 40: 1230-8.

27. Sacca SC, Roszkowska AM, Izzotti A. Environmental Light and Endogenous Antioxidants as the Main Determinants of Non-Cancer Ocular Diseases. *Mutat Res.* 2013; 752: 153-71.
28. Schwartz GK, Ilson D, Saltz L, O'Reilly E, Tong W, Maslak P, Werner J, Perkins P, Stoltz M, Kelsen D. Phase II Study of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Flavopiridol Administered to Patients with Advanced Gastric Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1985-92.
29. Schwartz GK, O'Reilly E, Ilson D, Saltz L, Sharma S, Tong W, Maslak P, Stoltz M, Eden L, Perkins P, Endres S, Barazzoul J, Spriggs D, Kelsen D. Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Flavopiridol in Combination with Paclitaxel in Patients with Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2157-70.
30. Senderowicz AM, Headlee D, Stinson SF, Lush RM, Kalil N, Villalba L, Hill K, Steinberg SM, Figg WD, Tompkins A, Arbuck SG, Sausville EA. Phase I Trial of Continuous Infusion Flavopiridol, a Novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, in Patients with Refractory Neoplasms. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2986-99.
31. Shapiro GI, Supko JG, Patterson A, Lynch C, Lucca J, Zaccarola PF, Muzikansky A, Wright JJ, Lynch Junior TJ, Rollins BJ. A Phase II Trial of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Flavopiridol in Patients with Previously Untreated Stage Iv Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 1590-9.
32. Sheweita AS, Sheikh BY. Can dietary antioxidants reduce the incidence of brain tumor?. *Curr Drug Metab.* 2011; 12: 587-93.
33. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U. Nxy-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med Vol.* 2007; 357: 562-71.
34. Stadler WM, Vogelzang NJ, Amato R, Sosman J, Taber D, Liebowitz D, Vokes EE. Flavopiridol, a Novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, in Metastatic Renal Cancer: A University of Chicago Phase II Consortium Study. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 371-5.
35. Steinberg D, Witztum JL. Is the Oxidative Modification Hypothesis Relevant to Human Atherosclerosis? Do the Antioxidant Trials Conducted to Date Refute the Hypothesis? *Circulation Vol.* 2002; 105: 2107-11.
36. Tan AR, Headlee D, Messmann R, Sausville EA, Arbuck SG, Murgo AJ, Melillo G, Zhai S, Figg WD, Swain SM, Senderowicz AM. Phase I Clinical and Pharmacokinetic Study of Flavopiridol Administered as a Daily 1-Hour Infusion in Patients with Advanced Neoplasms. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4074-82.
37. Thomas JP, Tutsch KD, Cleary JF, Bailey HH, Arzoomanian R, Alberti D, Simon K, Feierabend C, Binger K, Marnocha R, Dresen A, Wilding G. Phase I Clinical and Pharmacokinetic Trial of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Flavopiridol. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002; 50: 465-72.

38. Vargas JE, Fillipi-Chiela EC, Suhre T, Kipper FC, Bonatto D, Lenz G. Inhibition of Hdac Increases the Senescence Induced by Natural Polyphenols in Glioma Cells. *Biochem Cell Biol.* 2014; 92: 297-304.
39. Weathers SP, Gilbert MR. Advances in Treating Glioblastoma. *F1000Prime Rep.* 2014; 6
40. Witztum JL, Steinberg D. The Oxidative Modification Hypothesis of Atherosclerosis: Does It Hold for Humans? *Trends Cardiovasc Med.* 2001; 11: 93-102.
41. Yi L, Zongyuan Y, Cheng G, Lingyun Z, Guilian Y, Wei G. Quercetin Enhances Apoptotic Effect of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (Trail) in Ovarian Cancer Cells through Reactive Oxygen Species (Ros) Mediated Ccaat Enhancer-Binding Protein Homologous Protein (Chop)-Death Receptor 5 Pathway. *Cancer Sci.* 2014; 105: 520-7.
42. Zarkovic K. 4-Hydroxynonenal and Neurodegenerative Diseases. *Mol Aspects Med.* 2003; 24: 293-303.
43. Zhai S, Sausville EA, Senderowicz AM, Ando Y, Headlee D, Messmann RA, Arbuck S, Murgo AJ, Melillo G, Fuse E, Figg WD. Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Flavopiridol 1-H I.V. Infusion in Patients with Refractory Neoplasms. *Anticancer Drugs.* 2004; 14: 125-35.