

Potencial inibidor da protease principal do câncer de mama (HER2+) utilizando compostos do *Allium sativum* e da *Curcuma longa*

Potential inhibitor of breast cancer major protease (HER2+) using compounds from *Allium sativum* and *Curcuma longa*

Inhibidor potencial de la proteasa principal del cáncer de mama (HER2+) usando compuestos de *Allium sativum* y *Curcuma longa*

Recebido: 27/10/2022 | Revisado: 03/11/2022 | Aceitado: 04/11/2022 | Publicado: 10/11/2022

Maria Eduarda Araújo Dutra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0002-1341>
Faculdade Independente do Nordeste, Brasil
E-mail: mariaeduardaarajodutra@gmail.com

Rayane Ferreira Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-5262>
Faculdade Independente do Nordeste, Brasil
E-mail: ray.aeen@hotmail.com

Tayanne Andrade dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7977-6308>
Faculdade Independente do Nordeste, Brasil
E-mail: tayanneandradedossantos@gmail.com

Leandra Coutinho Chaves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4554-3431>
Faculdade Independente do Nordeste, Brasil
E-mail: lcoutinhochaves@gmail.com

Rafhaella Pereira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5490-533X>
Faculdade Independente do Nordeste, Brasil
E-mail: rafaella36@gmail.com

Resumo

Esta pesquisa tem como objetivo determinar o potencial inibidor da *Curcuma longa* e do *Allium sativum* na proteína (HER2+) do câncer de mama. Trata-se de uma pesquisa exploratória descritiva com características qualitativa e quantitativa. Como instrumento de coleta de dados utilizou a Triagem Virtual Inversa com o intuito de identificar os alvos terapêuticos para as substâncias identificadas nas duas plantas analisadas (*Allium sativum* L. e *Curcuma longa*). A análise dos resultados evidenciou que os componentes que obtiveram o coeficiente de Tanimoto 1 foram a curcumina e a quercetina, os, caracterizando ideias para a protease do câncer de mama. Já, os compostos presentes no alho apresentaram o coeficiente de Tanimoto menor que 1 que indica que não são ideais/específicos para a protease do câncer em estudo. Concluímos que ao comparar o potencial inibidor da *Curcuma longa* (açafraão) e do *Allium sativum* (alho) para a protease câncer de mama (HER2+) o que fora mais efetivo foi a *Curcuma longa*, através do seus flavonóides curcumina e quercetina, cujo coeficiente de tanimoto foram 1, os caracterizando ideais para a protease do câncer de mama em estudo.

Palavras-chave: Câncer de mama; Docking molecular; Plantas medicinais; Protease.

Abstract

This research aims to determine the inhibitory potential of *Curcuma longa* and *Allium sativum* in breast cancer protein (HER2+). This is an exploratory descriptive research with qualitative and quantitative characteristics. As a data collection instrument, the Inverse Virtual Screening was used in order to identify the therapeutic targets for the substances identified in the two analyzed plants (*Allium sativum* L. and *Curcuma longa*). The analysis of the results showed that the components that obtained the Tanimoto coefficient of 1 were curcumin and quercetin, which characterize ideas for the protease in breast cancer. On the other hand, the compounds present in garlic had a Tanimoto coefficient lower than 1, which indicates that they are not ideal/specific for the cancer protease under study. We concluded that when comparing the inhibitory potential of *Curcuma longa* (turmeric) and *Allium sativum* (garlic) for breast cancer protease (HER2+), *Curcuma longa* was the most effective, through its flavonoids curcumin and quercetin, whose coefficient of tanimoto were 1, characterizing them ideal for the breast cancer protease under study.

Keywords: Breast cancer; Molecular Docking; Medicinal plants; Protease.

Resumen

Esta investigación tiene como objetivo determinar el potencial inhibitorio de *Curcuma longa* y *Allium sativum* en la proteína del cáncer de mama (HER2+). Se trata de una investigación descriptiva exploratoria con características cualitativas y cuantitativas. Como instrumento de recolección de datos se utilizó el Tamizaje Virtual Inverso para identificar las dianas terapéuticas de las sustancias identificadas en las dos plantas analizadas (*Allium sativum* L. y *Curcuma longa*). El análisis de los resultados mostró que los componentes que obtuvieron el coeficiente de Tanimoto de 1 fueron la curcumina y la quercetina, que caracterizan ideas para la proteasa en el cáncer de mama. Por otro lado, los compuestos presentes en el ajo tuvieron un coeficiente de Tanimoto inferior a 1, lo que indica que no son ideales/específicos para la proteasa del cáncer en estudio. Concluimos que al comparar el potencial inhibitorio de *Curcuma longa* (cúrcuma) y *Allium sativum* (ajo) para la proteasa del cáncer de mama (HER2+), *Curcuma longa* fue la más efectiva, a través de sus flavonoides curcumina y quercetina, cuyo coeficiente de tanimoto fue de 1, caracterizando ideales para la proteasa del cáncer de mama en estudio.

Palabras clave: Cáncer de mama; Acoplamiento molecular; Plantas medicinales; Proteasa.

1. Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres e o mais frequente no mundo, sua incidência aumenta no decorrer dos anos. Os principais fatores de risco incluem baixa paridade, idade avançada, obesidade, sedentarismo, idade precoce de menarca, entre outros (Nascimento et al., 2019).

O câncer de mama é uma doença que pode ser causada por diversos fatores, em que pequena parte dos casos é hereditária e pode ser determinada principalmente por mutação de crescimento em gene de propensão de alta penetrância. Vários critérios morfológicos são usados para explicar a agressividade de um tumor, como o grau de polimorfismo nuclear, tipo histológico, presença ou ausência de processo inflamatório, número de mitoses e dano de vasos linfáticos e sanguíneos. O câncer é uma das doenças mais temidas, com alto índice de mortalidade, tendo seu tratamento o intuito de melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência dos pacientes. Nota-se que como tratamento convencional faz-se cirurgias, quimioterapias, radioterapias e hormonioterapia (Feitoza et al., 2021).

As plantas medicinais podem ser uma alternativa complementar no tratamento dessa patologia, e têm sido cada vez mais procuradas. Além dos benefícios farmacológicos, os medicamentos fitoterápicos são uma alternativa com bom custo-benefício e quando usados de maneira correta não causam tantos efeitos adversos como os medicamentos industrializados. Atualmente, estudos apontam para a existência de diversas plantas, que apresentam ação sobre tumores malignos (Hasenclever et al., 2017; Silva et al., 2021).

Dentre as plantas que são referenciadas e que podem ter seu efeito auxiliar no tratamento do câncer, é possível citar o *Allium sativum* L. (alho) que possui muitos benefícios à saúde, em razão de seus diversos compostos bioativos, como sulfetos orgânicos, saponinas, compostos fenólicos e Polissacarídeos. Foi comprovada as vantagens do alho para a saúde, como propriedades antioxidantes, benefícios para funções cardiovasculares, anticâncer, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antidiabéticas, antiobesidade e antibacterianas (Shang et al., 2019).

Outra planta citada é a *Cúrcuma longa* L. (açafraão) que possui inúmeras propriedades farmacológicas, destacando-se a ação diurética, antidiarréica, antiespasmódica, antiescorbútica, hepatoprotetora, anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antifúngica e antitumoral (Marchi et al., 2016).

Uma das maneiras de prever como as interações dos compostos e seus alvos biológicos ocorrem é através do Docking Molecular (DM), que auxilia no prognóstico das interações que acontecem entre moléculas e alvos biológicos. Prevendo inicialmente a orientação molecular de um ligante dentro de um receptor e, posteriormente, estimando sua complementaridade por meio do uso de uma função de pontuação. Essa técnica demonstrou ser um instrumento importante para auxiliar a compreensão de como os compostos químicos se relacionam com seus alvos moleculares, assim como para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos (Pinzi & Rastelli, 2019).

Mediante o exposto, o objetivo dessa pesquisa é determinar o potencial inibidor da *Curcuma longa* e do *Allium*

sativum na proteína (HER2+) do câncer de mama.

2. Metodologia

Este estudo se trata de uma pesquisa exploratória descritiva com características qualitativa e quantitativa. Segundo Cervo et al., (2007), a pesquisa descritiva visa observar, registrar, analisar e correlacionar fatos e fenômenos (variáveis) sem manipulá-los.

O objetivo básico da pesquisa descritiva é relatar as características do assunto estudado. Além disso, objetiva reunir e analisar muitas informações sobre o assunto estudado (Lozada & Nunes, 2018). Já a pesquisa exploratória é estudar um assunto ainda pouco explorado proporcionando uma visão geral do fato. Esse tipo de pesquisa requer um planejamento bastante flexível para possibilitar a consideração dos mais diversos aspectos de um problema ou de uma situação (Lozada & Nunes, 2018; Cervo et al., 2006).

Os métodos quantitativos tem como objetivo mostrar dados, indicadores e tendências observáveis, ou produzir modelos teóricos abstratos com elevada aplicabilidade prática. Já a pesquisa qualitativa é um tipo de investigação voltado para as características qualitativas do fenômeno estudado, considerando a parte subjetiva do problema. Ela se preocupa, nas ciências sociais, com um nível de realidade que não pode ser quantificado (Minayo, 2008; Lozada & Nunes, 2018).

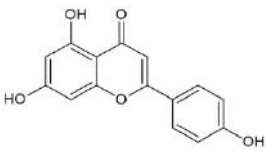
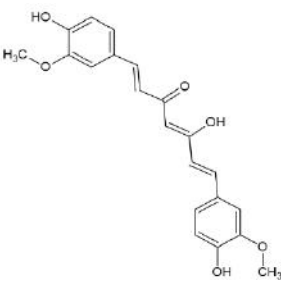
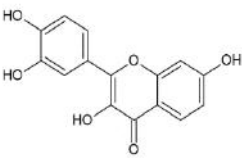
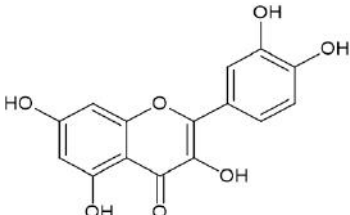
Para a realização deste estudo foram utilizadas as plantas alho (*Allium sativum* L.) e açafrão da terra (*Curcuma longa*) como amostra, através de pesquisas realizadas tendo artigos como referência nas bases de dados, PubMed, Scielo, Lilacs, Science Direct e consultas em livros na biblioteca de uma Faculdade privada situada no Sudoeste da Bahia.

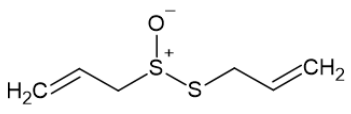
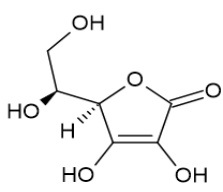
Como instrumento de coleta de dados utilizou a Triagem Virtual Inversa com o intuito de realizar a identificação de alvos terapêuticos para as substâncias identificadas nas duas plantas analisadas (*Allium sativum* L. e *Curcuma longa*) por meio do docking molecular (<https://www.rcsb.org/>). A Triagem Virtual foi executada a fim de alcançar possíveis atividades dessas moléculas, assim como comparar com atividades já mencionadas na literatura.

Como critérios de inclusão temos a protease (HER2+) do câncer de mama, e os compostos fenólicos presentes no alho – *Allium sativum* L. e no açafrão – *Curcuma longa* que apresentam maior concentração. Foram excluídas as demais proteases presentes no câncer de mama e os compostos fenólicos de baixa concentração. Dentre os compostos que tiveram maiores concentrações no composto da cúrcuma foram os flavonoides curcumina, fisetina e quercetina e o ascórbico. Já para o alho, temos o flavonoide apigenina e o ácido alicina.

Após a seleção dos compostos, foi realizada a construção das estruturas moleculares encontradas nas amostras estudadas no programa “ChemSketch” (<https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/thankyou.php>). Em seguida os compostos foram inseridos no programa “Docking Molecular” (<https://www.rcsb.org/>), no qual foi utilizado com a finalidade de identificar os alvos terapêuticos para o tratamento do câncer de mama, e com o propósito de obter uma previsão de possíveis atividades entre essas moléculas. Após o acoplamento, os dados foram analisados a fim de investigar se estes compostos analisados são ou não úteis para fins terapêuticos para câncer de mama. Foi adicionado os Simplified Molecular-Input Line-Entry System (SMILES) de todos os compostos por meio do banco de dados ChEMBL, que é um servidor que suspeita que os compostos de possuem estruturas parecidas, que possuem bioatividades semelhantes, codificando a estrutura química através do seus diferentes fingerprint, mostrados no Quadro 1.

Quadro 1 - Estruturas moleculares das substâncias identificadas nas plantas medicinais.

FLAVONÓIDES	
	<p style="text-align: center;">APIGENINA</p> <p>Nome IUPAC: 5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one</p> <p>Fórmula: C₁₅H₁₀O₅</p> <p>Peso molecular: 270,24</p> <p>Código: ChEMBL28</p> <p>Smile: O=c1cc(-c2ccc(O)cc2)oc2cc(O)cc(O)c12</p>
	<p style="text-align: center;">CURCUMINA</p> <p>Nome IUPAC: (1E,6E)-1,7-bis (4-hydroxy- 3-methoxyphenyl) -1,6- heptadiene-3,5-dione</p> <p>Fórmula: C₂₁H₂₀O₆</p> <p>Peso molecular: 368,39</p> <p>Código: ChEMBL116438</p> <p>Smile: COc1cc(/C=C/C(=O)/C=C(O)/C=C/c2ccc(O)c(OC)c2)ccc1O</p>
	<p style="text-align: center;">FISETINA</p> <p>Nome IUPAC: 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,7-dihydroxychromen-4-one</p> <p>Fórmula: C₁₅H₁₀O₆</p> <p>Peso molecular: 286,24</p> <p>Código: ChEMBL31574</p> <p>Smile: O=c1c(O)c(-c2ccc(O)c(O)c2)oc2cc(O)ccc12</p>
	<p style="text-align: center;">QUERCETINA</p> <p>Nome IUPAC: 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one</p> <p>Fórmula: C₁₅H₁₀O₇</p> <p>Peso molecular: 302,24</p> <p>Código: ChEMBL50</p> <p>Smile: O=c1c(O)c(-c2ccc(O)c(O)c2)oc2cc(O)cc(O)c12</p>
ÁCIDOS	

	<p style="text-align: center;">ALICINA</p> <p>Nome IUPAC: 2-propeno-1-ácido sulfinoiódico S-2-éster propenílico</p> <p>Fórmula: C₆H₁₀OS₂</p> <p>Peso molecular: 162,28</p> <p>Código: ChEMBL359965</p> <p>Smile: C=CC[S+](O-)CC=C</p>
	<p style="text-align: center;">ÁCIDO ASCÓRBICO</p> <p>Nome IUPAC: (5R)-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-one</p> <p>Fórmula: C₆H₈O₆</p> <p>Peso molecular: 176,12</p> <p>Código: ChEMBL196</p> <p>Smile: O=C1O[C@H]([C@@H](O)CO)C(O)=C1O</p>

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Logo, após foi observado a toxicidade dessas moléculas por meio do servidor GUSAR ntarget/Toxicity Prediction, que utiliza como base de dados o Banco de Dados de Toxicidade SYMYX MDL (SYMYX MDL Toxicity Database including RTECS). Os valores são dispostos entre classe 1 a classe 5 para cada via de administração, no qual o valor 1 representa a via mais tóxica e a 5 a menos tóxica.

Para a análise do potencial de inibição foi utilizado a Triagem Virtual Inversa (TVI), que é um banco de dados de estruturas proteicas que apresenta relevância farmacológica, cujo suas informações se baseiam in sílico, na qual os receptores farmacológicos apresentam atividade para determinado ligante de interesse. A TVI se baseia na investigação de substâncias que possuam uma maior possibilidade de se ligarem a um alvo específico, se empregando servidores nos quais exibem grandes tipos de moléculas em suas bibliotecas. O reconhecimento de alvos prováveis proporciona que possamos realizar uma previsão da bioatividade da molécula em estudo. Logo, o objetivo da TVI é de identificar os alvos mais prováveis com base na molécula consultada (Rocha, 2016).

Após a análise do potencial de inibição foi determinado o método de similaridade que é o método simples para prever alvos são aqueles que se baseiam no conhecimento da bioatividade de diversas moléculas e na semelhança química. Os alvos que utilizam este método são citados por meio da identificação de proteínas com ligantes conhecidos, que apresentam semelhança com a molécula em estudo. Quando se analisa moléculas pequenas utiliza-se o método de similaridade que são representadas como fingerprint químico, que consiste em formas na qual a estrutura molecular pode ser codificada. A comparação do fingerprint de uma molécula com outra é realizada através do coeficiente de tanimoto (CT), que quanto mais próximo de 1, mais semelhantes são os dois compostos comparados, considerando semelhantes quando apresenta coeficiente de tanimoto (CT) maior que 0,85. Existem diversos servidores que têm a capacidade de descrever a bioatividade de milhares de moléculas, dentre os quais podem citar, o ChEMBL e o ChemProt 2.0 (Rocha, 2016).

Os dados coletados foram transcritos e tabulados utilizando-se uma planilha do programa Microsoft Office Excel®2019 contendo as variáveis em estudo, apresentados na forma de frequência. Para a análise e interpretação dos dados da pesquisa foi utilizado o método de análise quantitativa.

3. Resultados e Discussão

O coeficiente de Jaccard / Tanimoto é uma das métricas utilizadas para comparar a similaridade e diversidade dos conjuntos de amostras (Tan et al., 2005). Ao aplicar o coeficiente de Tanimoto, também conhecido como coeficiente de Jaccard, na computação de similaridade molecular, obtém-se um coeficiente estatístico empregado na comparação de similaridade entre conjuntos (Tan et al., 2005).

Dessa forma, o coeficiente de Tanimoto realiza a comparação de moléculas por meio de uma simples contagem de características compartilhadas (propriedades, grupos funcionais, etc) entre as moléculas sujeitas à comparação. Essa contagem cria um determinado valor entre 0 e 1 que vai indicar o grau de similaridade entre as estruturas observadas, quando igual a zero não há elemento de interseção e quando igual a um todos os elementos se intercedem. Ou seja, quanto mais próximo de 1 maior a chance do composto ser útil para a aplicabilidade pesquisada (Ma et al., 2011).

A tabela abaixo mostra o Coeficiente de Tanimoto dos compostos.

Quadro 2 - Coeficiente de Tanimoto dos compostos.

Compostos	Códigos	Nome	Chains	Coeficiente de Jaccard / Tanimoto
Curcumina	<u>3OV2</u>	<u>Curcumina sintase 1 de Curcuma longa</u>	A, B, C, D	1
Fisetina	<u>1XO2</u>	<u>Estrutura cristalina de um complexo de quinase 6 dependentes de ciclina humana com um inibidor de flavonol, fisetina</u>	A, B	0.5
Quercetina	<u>1GQG</u>	<u>Quercetina 2,3-dioxigenase em complexo com o inibidor dietilditiocarbamato</u>	A, B, C, D	1
Ácido ascórbico	<u>3EKA</u>	Estrutura cristalina do complexo de trímero de hialuronidase com ácido ascórbico em resolução de 3,1 Å revela as localizações de três sítios de ligação	A	0.25
Apigenina	<u>7D3A</u>	<u>flavona redutase</u>	A	0.25
Alicina	<u>4MKJ</u>	<u>Estrutura cristalina da L-metionina gama-liase de Citrobacter freundii modificada por alicina</u>	A	0.25
Câncer de mama (HER2+)	<u>6ZOK</u>	<u>Fusão scFv-Fab de ligação a HER2 841</u>	A, C, B, D	–

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Ao observar os dados do Quadro 2, percebe-se que os componentes que obtiveram o coeficiente de Tanimoto 1 foram a curcumina e a quercetina. Segundo estudos de Kotha; Luthria (2019) e Kashyap et al (2019) a curcumina e a quercetina podem ser utilizadas como anti-inflamatória, antioxidante e anticancerígeno.

A quercetina é um flavonóide de origem vegetal mais predominante em frutas e vegetais. Determinou-se o potencial bioativo desse flavonóide principalmente na modulação de numerosas vias de sinalização do câncer. Estudos destacaram o grande potencial modelador em distintas vias de sinalização referente ao câncer e fatores de crescimento pela quercetina

(Kashyap et al., 2019).

A curcumina foi isolada pela primeira vez pelos rizomas de *C. longa* em 1815 e atualmente tem atraído atenção em razão de seu potencial antidiabético, anti-inflamatório e anticancerígeno sendo capaz de modular o crescimento tumoral por meio da regulação de vias de sinalização (Kotha & Luthria, 2019).

A fisetina foi o composto que apresentou o coeficiente de Tanimoto 0,5. Apesar de estudos de Kashyap et al (2019) comprovarem seus benefícios como anticancerígeno, o composto apresentou atividade pouco significativa para o câncer de mama, pois o seu coeficiente de tanimoto é abaixo de 1.

Os compostos ácido ascórbico, apigenina e alicina apresentaram valor de 0,25 no coeficiente de Tanimoto. Esses resultados comprovam que esses compostos são ineficazes para o câncer de mama (HER2+), apesar dos estudos de Pedroso (2016); Mata et al (2016) e Camberos, Camberos (2011) comprovarem que eles são anticancerígeno, anti-inflamatório e antioxidante.

A toxicidade aguda foi prevista pelo servidor “GUSAR Antitarget/Toxicity Prediction” (<http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>), que determina toxicidade aguda por meio in silico, é realizada em ratos baseada na previsão de valores de dose letal média em 4 vias de administração (intravenosa, oral, subcutânea e intraperitoneal). Os resultados encontrados estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 - Toxicidade aguda em camundongos predita pelo GUSAR.

Via de administração	IP	IV	VO	SC
QUERCETINA				
DL50 (mg/kg)	920.300 em AD	2.089.000 em AD	1892.000 e AD	3.550.000 em AD
Classificação	Classe 5	Não tóxico	Classe 4	Não tóxico
FISSETINA				
DL50 (mg/kg)	1028.000 em AD	305.100 em AD	1785.000 em AD	3185.000 em AD
Classificação	Classe 5	Classe 5	Classe 4	Não tóxico
CURCUMINA				
DL50 (mg/kg)	730.300 em AD	42.820 e AD	664.700 e AD	331.800 em AD
Classificação	Classe 5	Classe 4	Classe 4	Classe 4
APIGENINA				
DL50 (mg/kg)	689.100 em AD	229.700 em AD	896.600 em AD	5118.000 em AD
Classificação	Classe 5	Classe 4	Classe 4	Não tóxico
ALICINA				
DL50 (mg/kg)	77.750 em AD	54.520 em AD	468.200 em AD	128.400 em AD
Classificação	Classe 4	Classe 4	Classe 4	Classe 3
ÁCIDO ASCÓRBICO				
DL50 (mg/kg)	217.400 de AD	422.800 em AD	6.707.000 em AD	4.226.000 em AD
Classificação	Classe 4	Classe 5	Não tóxico	Não tóxico

oral (VO), intravenosa (IV), intraperitoneal (IP) e subcutânea (SC). Fonte: Dados da pesquisa (2022).

A dose letal mediana (DL50) descreve a quantidade necessária que uma substância necessita para matar 50% da população teste. Observando os dados obtidos na Tabela 2, percebe-se que a predição da quercetina apresentou toxicidade aguda mais baixas comparado aos outros compostos analisados (curcumina, fisetina, apigenina, ácido ascórbico e alicina), tendo ausência de toxicidade em duas vias e classificação 5 e 4 nas outras.

Quando observamos compostos, quercetina, fisetina, curcumina e apigenina possuem classificação 5 na via intraperitoneal, que é utilizada para administração de grandes volumes e proporciona rápida absorção. Em um estudo realizado por Singh et al., (2012), foram avaliadas as doses de 25, 50, 100 e 200 mg/kg de apigenina, por meio de exposição aguda pela via intraperitoneal em camundongos Swiss para entender os efeitos dependentes das doses. Nas doses de 25 ou 50 mg/kg de apigenina, observou efeito não tóxico. Já os grupos tratados com doses de 100 e 200 mg/kg de apigenina apresentaram problemas no fígado. Dessa forma a dose ideal é de 25 ou 50 mg/kg.

Na curcumina, apigenina e alicina percebe-se que apresentam classe 4 nas vias oral e intravenosa, enquanto a quercetina e fisetina, possuíram classe 4 na via oral e classificação "não tóxico" e classe 5 na via intravenosa, respectivamente. Na via intraperitoneal, a fisetina, quercetina, curcumina e apigenina tiveram como resultado a classe 5, bem como a alicina e o ácido ascórbico foram classificados como classe 4. Na via subcutânea a quercetina, fisetina, apigenina e ácido ascórbico se demonstraram não tóxicos, enquanto a alicina e curcumina apresentaram classe 3 e 4, respectivamente.

A partir dos dados apresentados, pode-se constatar que o único composto que apresentou caráter medianamente tóxico foi a alicina em administração subcutânea, apesar disso, utilizando dosagem adequada seu uso está dentro da margem de segurança. Os resultados obtidos no Quadro 3 demonstram que os compostos são seguros para utilização humana, concluindo que seu uso não causará danos à saúde.

O Quadro 4 apresenta as principais ações dos compostos flavonóides, sendo eles a curcumina, a fisetina, a quercetina e a apigenina, e os ácidos, ácido ascórbico e alicina, todos elementos deste estudo.

Quadro 4 - Compostos e suas principais ações.

COMPOSTOS	AÇÃO
FLAVONÓIDES	
Curcumina	Antidiabético, anti-inflamatório e anticancerígeno (kotha; luthria, 2019).
Fisetina	Anticancerígenas, anti-inflamatórios e antioxidantes (Kashyap et al., 2019).
Quercetina	Anticancerígenas, anti-inflamatórios e antioxidantes (Kashyap et al., 2019).
Apigenina	Anticancerígenos e anti-inflamatórios (Pedroso, 2016).
ÁCIDOS	
Ácido ascórbico	Anticancerígena e antioxidante (Mata et al., 2016)
Alicina	Antidiabética, antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora (Camberos; Camberos, 2011).

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

As atribuições anticancerígenas, anti-inflamatórios e antioxidantes apontadas pela fisetina e quercetina foram relacionados à habilidade de ativação apoptótica, ajustagem da remodelação da matriz extracelular, inibição da estimulação magnética transcraniana e parada do ciclo celular. O ácido ascórbico, também conhecido como vitamina C, tem sido abundantemente usado na profilaxia e tratamento do câncer. Pesquisadores defenderam em estudos in vivo a atividade anticancerígena da vitamina (Kashyap et al., 2019; Mata et al., 2016).

A fisetina e a quercetina são os flavonóides de origem vegetal mais predominantes em frutas e vegetais. O potencial bioativo desses flavonóides se deve principalmente à modulação de numerosas vias de sinalização do câncer. Estudos destacaram o grande potencial modelador em distintas vias de sinalização referente ao câncer e fatores de crescimento pela fisetina e quercetina (Kashyap et al., 2019).

A apigenina é um flavonóide presente em ervas, vegetais e frutas e é conhecida como um nutracêutico muito encontrado na dieta humana. A sua função antitumoral é um de seus benefícios à saúde presente entre suas atividades biológicas. Estudos mostraram que esse flavonóide é capaz de inibir o crescimento e proliferação tumoral de linhagens

celulares de câncer de mama (Pedroso, 2016).

A alicina é o principal composto do alho recém macerado, produzida quando os bulbos do alho são esmagados e liberam uma enzima denominada aliinase. Foi relatado no estudo de Camberos; Camberos (2011) que a alicina possui propriedade antidiabética, antioxidante, anti-inflamatória antitumoral e imunomoduladora, através de testes realizados in vitro e in vivo (Camberos & Camberos, 2011).

4. Considerações Finais

Concluimos que ao comparar o potencial inibidor da *Curcuma longa* (açafrão) e do *Allium sativum* (alho) para a protease câncer de mama (HER2+) o que fora mais efetivo foi a *Curcuma longa*, através do seus flavonóides a curcumina e a quercetina, cujo coeficiente de tanimoto foram 1, os caracterizando ideais para a protease do câncer de mama em estudo. A fisetina foi o composto que apresentou o coeficiente de Tanimoto 0,5. Já os compostos ácido ascórbico, apigenina e alicina apresentaram valor de 0,25 no coeficiente de Tanimoto.

Ao analisarmos conjuntamente os principais compostos dessas plantas com suas respectivas toxicidades foi determinado que a quercetina possui menor toxicidade, tendo sua classificação "não tóxica" nas vias intravenosa e subcutânea, classe 5 na via intraperitoneal e classe 4 na via oral. Já a curcumina teve a maior taxa de toxicidade (classe 5 na via intraperitoneal e 4 nas vias oral, intravenosa e subcutânea), apresentando assim uma toxicidade mais elevada comparada à quercetina.

Dessa forma, sugere-se a realização de mais estudos e pesquisas abordando sobre o uso dessas e outras plantas como tratamento paliativo para o câncer de mama para que os profissionais possam orientar as pacientes sobre o uso das mesmas como tratamento complementar, pois apresenta custo baixo e pode auxiliar no tratamento. Trabalhos futuros devem ser realizados a fim de assegurar a eficácia desses fitoterápicos na terapia contra o câncer, bem como para a determinação de suas dosagens mais eficazes.

Referências

- Camberos, E. P., & Camberos, C. P. (2011). Antitumoral activity of allicin from garlic. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 10(5), 423-428. <https://www.redalyc.org/pdf/856/85622430003.pdf>
- Cândido, C., Luz, G., Machado, J., & Cargnin, A. B. (2016). A carcinogênese e o câncer de mama. *Maiêutica-Ciências Biológicas*, 4(1). http://publicacao.uniasselvi.com.br/index.php/BID_EaD/article/view/1555/691
- Cervo, A. L., Bervian, P. A. & Silva, R. (2006). *Metodologia científica*. (6a ed.). Pearson.
- Feitoza, L. Q., Souza Terra, F., & Grasselli, C. D. S. M. (2021). Plantas Medicinais e seus Compostos com Potencial Terapêutico no Tratamento do Câncer: Revisão Integrativa. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 67(1). <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1114>
- Hasenclever, L., Paranhos, J., Costa, C. R., Cunha, G., & Vieira, D. (2017). A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(8), 2559-2569. <https://www.scielo.org/pdf/csc/v22n8/1413-8123-csc-22-08-2559.pdf>
- Kashyap, D., Garg, V. K., Tuli, H. S., Yerer, M. B., Sak, K., Sharma, A. K., ... & Sandhu, S. S. (2019). Fisetin and quercetin: promising flavonoids with chemopreventive potential. *Biomolecules*, 9(5), 174. <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/5/174>
- Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumina: aspectos biológicos, farmacêuticos, nutracêuticos e analíticos. *Moléculas*, 24 (16), 2930. <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/16/2930>
- Lozada, G. & Nunes, K. S. (2018). *Metodologia Científica*. SAGAH.
- Ma, C., Wang, L., & Xie, X. Q. (2011). GPU accelerated chemical similarity calculation for compound library comparison. *Journal of chemical information and modeling*, 51(7), 1521-1527. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci1004948>
- Marchi, J. P., Tedesco, L., Melo, A. D. C., Frasson, A. C., França, V. F., Sato, S. W., & Lovato, E. C. W. (2016). *Curcuma longa* L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 20(3), 189-194. https://www.researchgate.net/profile/Evellyn-Wietzikoski/publication/317253407_CURCUMA_LONGA_L_O_ACAFRAO_DA_TERRA_E_SEUS_BENEFICIOS_MEDICINAIS/links/5b7e978f4585151fd1298d53/CURCUMA-LONGA-L-O-ACAFRAO-DA-TERRA-E-SEUS-BENEFICIOS-MEDICINAIS.pdf

Mata, A. M. O. F. D., Carvalho, R. M. D., Alencar, M. V. O. B. D., Cavalcante, A. A. D. C. M., & Silva, B. B. D. (2016). Ácido ascórbico na prevenção e no tratamento do câncer. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62 (7), 680-686. <https://www.scielo.br/j/ramb/a/X4qZTbXvjVwMWKG4k6jjZpD/?format=pdf&lang=en>

Minayo, M.C. S. (2008). *O desafio do conhecimento*. (11ª ed). São Paulo, SP: Hucitec.

Nascimento, B. P., Santos Machado, T. J., & Aragão, K. S. (2019). Análise do uso de fitoterápicos e plantas medicinais por pacientes com câncer de mama. *Biosaúde*, 21(1), 17-24. <https://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/38847/27560>

Pedroso, J. F. (2016). Avaliação da regulação de splicing alternativo por apigenina durante o desenvolvimento de tumor mamário. https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/153914/Resumo_46520.pdf?sequence=1

Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4331. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4331>

Rocha, J. L. C. D. (2016). Caracterização química e atividades biológicas in vitro e in silico de *Asemeia ovata* (Polygalaceae) (Tese de Doutorado). Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, Brasil. <http://tede2.uefs.br:8080/handle/tede/428#preview-link0>

Santos, T. A. (2020). Caracterização química e atividades biológicas in silico de medicamentos fitoterápicos a base de *Aesculus hippocastanum* L., *Mikania glomerata* S. e *Rhodiola rósea* L (Tese de Mestrado). Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB. Jequié Brasil. [http://www2.uesb.br/ppg/ppgquimica/wp\[1\]content/uploads/2021/10/Disserta%C3%A7%C3%A3o-final_Tayanne.pdf](http://www2.uesb.br/ppg/ppgquimica/wp[1]content/uploads/2021/10/Disserta%C3%A7%C3%A3o-final_Tayanne.pdf)

Shang, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., & Li, H. B. (2019). Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*, 8(7), 246. <https://www.mdpi.com/2304-8158/8/7/246>

Silva, D. L., Silva, J. M., & Paiva, M. J. M. (2021). Uso de plantas medicinais no tratamento do câncer de mama. *Brazilian Journal of Development*, 7(11), 109718-109725. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/40367>

Singh, P., Mishra, S. K., Noel, S., Sharma, S., & Rath, S. K (2012). Acute Exposure of Apigenin Induces Hepatotoxicity in Swiss Mice. *PLoS One*, 7 (2), 31964. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3281105/>

Tan, P. N., Steinbach, M., & Kumar, V. (2013). Data mining cluster analysis: basic concepts and algorithms. *Introduction to data mining*, 487, 533. https://www-users.cse.umn.edu/~kumar001/dmbook/slides/chap7_basic_cluster_analysis.pdf