



ATIVIDADE ANTI-*Mycobacterium tuberculosis* DE FLAVONOIDES EXTRAÍDOS DE PLANTAS MEDICINAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JOSÉ LIMA PEREIRA FILHO; SANDER SOUZA FARIAS; MARIA TERESA REIS DE FREITAS; JORGE MIGUEL SERRA PEREIRA; ROSEANE LUSTOSA DE SANTANA LIRA

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica causada pelo patógeno conhecido como *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) responsável por causar elevados índices de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O tratamento dessa doença tem sido dificultado em decorrência do surgimento de Mtb resistentes aos antibióticos utilizados na terapêutica. O uso extensivo, inapropriado, irregular e indiscriminado de antibióticos resultou no surgimento de resistência antimicrobiana, tornando muitos medicamentos atualmente disponíveis ineficazes. Portanto, há uma demanda crescente para desenvolver novos agentes antimicrobianos que sejam capazes de diminuir o uso de antibióticos e enfrentar o desenvolvimento de resistência. Para solucionar esse problema, a triagem de plantas medicinais consiste em uma das alternativas atualmente empregadas na busca por novos compostos capazes de vencer os mecanismos de resistência antimicrobiana. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo realizar um estudo de revisão sobre a atividade anti-Mtb de flavonoides extraídos de plantas medicinais. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de literatura. Foram selecionados artigos publicados em língua inglesa nas bases de dados *Scientific Direct* e PUBMED, entre janeiro de 2008 a dezembro de 2023. Foram utilizados os seguintes descritores: “*natural products*”, “*flavonoids*”, “*mycobacterium tuberculosis*”, “*antimycobacterial*”, “*medicinal plant*”. Após leitura minuciosa, selecionou-se treze artigos. Em relação às principais classes de flavonoides encontradas com atividade anti-Mtb, verificou-se que houve predominância das flavonas (luteolina, apigenina, cirsimaritina e pectolinarigenina) e flavonóis (kaempferol, quercetina, epigallocatequina-3-galato e quercetina-3-O-glucosídeo). As famílias Fabaceae e Asteraceae foram as mais recorrentes. A atividade *in vitro* anti-TB foi representada pela concentração inibitória mínima (CIM) que variou de 2,8 a 250 µg/mL. A naringenina (flavanona) extraída da espécie vegetal *Ficus nervosa* foi o flavonoide mais ativo com valor de CIM de 2,8 µg/mL, seguida da quercetina (flavonol) extraída de *Tussilago farfara* com valor de CIM de 6,25 µg/mL. Por tanto, conclui-se que as famílias Fabaceae e Asteraceae, possuem flavonoides com atividade anti-TB promissora, no entanto, ainda são necessários estudos que avaliem a interação *in vitro* de flavonoides com antibióticos clássicos usados na terapêutica como rifampicina e isoniazida. Por fim, esses resultados podem contribuir significativamente para o desenvolvimento de terapias complementares capazes de enfrentar a crescente resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: Tuberculose; Infecção pulmonar; Resistência antimicrobiana; Tratamento complementar; Metabólitos secundários.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica, causada pelo patógeno *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) e transmitida pela expulsão do patógeno no ar de pacientes com TB. A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou que a “Estratégia para Acabar com

a TB” visa reduzir as mortes por TB em 90% e a incidência de TB em 80% até 2030, em comparação com a linha de base de 2015. No entanto, o progresso no combate à TB foi revertido devido à pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). Hoje, a TB ainda é a segunda doença infecciosa mais mortal depois da COVID-19, responsável por cerca de 1,6 milhão de mortes em 2021. Além disso, a TB ressurgiu como um risco global à saúde com uma proporção significativa de casos de TB multirresistente e extensivamente resistente a medicamentos em que o patógeno resistente não é sensível aos medicamentos anti-TB disponíveis atualmente (Yan *et al.*, 2024). De acordo com um relatório global sobre TB da OMS, a TB afeta 10 milhões de indivíduos globalmente, causando 1,4 milhões de mortes (Jayaraman *et al.*, 2024).

O uso extensivo, inapropriado, irregular e indiscriminado de antibióticos resultou no surgimento de resistência antimicrobiana, tornando muitos medicamentos atualmente disponíveis ineficazes. Essa tendência emergente é preocupante e considerada pela OMS como talvez o problema mais urgente que a ciência médica enfrenta (Vaou *et al.*, 2021). A ocorrência de mutações de resistência a medicamentos em várias estirpes micobacterianas aumenta ainda mais a ameaça global da TB, necessitando do desenvolvimento de novas abordagens alternativas de tratamento (Jayaraman *et al.*, 2024). Portanto, há uma demanda crescente para desenvolver novos agentes antimicrobianos que sejam capazes de diminuir o uso de antibióticos e enfrentar o desenvolvimento de resistência. Isso direcionou os pesquisadores a isolar e identificar novos compostos químicos bioativos de plantas para atuar contra a resistência microbiana, considerando também que aproximadamente 50% dos produtos farmacêuticos e nutracêuticos atuais são produtos naturais e seus derivados (Vaou *et al.*, 2021).

Os produtos naturais, como plantas medicinais, fornecem um rico recurso de substâncias biologicamente ativas e aproximadamente 70% dos medicamentos para doenças infecciosas são derivados dessas fontes (Jayaraman *et al.*, 2024). A triagem fitoquímica das plantas medicinais é geralmente feita contra um amplo espectro de microrganismos para verificar suas atividades antimicrobianas, com base nos constituintes ativos das plantas medicinais que são principalmente metabólitos secundários. Somado a isso, a triagem da composição química de plantas revelou que elas contêm diferentes compostos bioativos que incluem saponinas, taninos e flavonoides (Ugboko *et al.*, 2020). Como uma das maiores classes de metabólitos secundários de plantas, os flavonoides podem ser amplamente encontrados em várias partes das plantas, como frutas, vegetais, nozes e chá. Esses compostos têm uma ampla gama de atividades farmacológicas, incluindo antimicrobiana e antioxidante. Vale a pena notar que alguns flavonoides podem aumentar a sensibilidade das bactérias aos antibióticos e até mesmo reverter a resistência antimicrobiana. Por isso, as atividades antibacterianas dos flavonoides têm recebido cada vez mais atenção (Yuan *et al.*, 2021).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a atividade anti-Mtb de flavonoides extraídos de plantas medicinais.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo descritivo e exploratório de aspecto qualitativo em que será elaborado por meio de uma revisão integrativa de literatura, que permite a identificação, síntese e a realização de uma análise ampliada da literatura acerca de uma temática específica (Silva *et al.*, 2020). Os trabalhos selecionados para a realização da revisão integrativa foram aqueles publicados no período entre janeiro de 2013 a dezembro de 2023. Este estudo foi realizado através da busca e leitura de artigos científicos publicados nos bancos de dados *Scientific Direct* e PUBMED (Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos). Foram incluídos os trabalhos publicados com a temática abordada no idioma inglês, disponibilizados na íntegra, em meio digital. Não foram incluídos os trabalhos publicados em outras bases de dados, revisões integrativas de literatura e trabalhos de conclusão de curso. Os dados foram coletados, utilizando os seguintes descritores (DeCS): “*natural products*”,

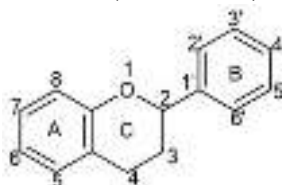
“flavonoids”, “*Mycobacterium tuberculosis*”, “antimycobacterial”, “medicinal plant”. A partir da combinação dos descritores, utilizando os operadores booleanos (AND e OR), será possível realizar a seleção dos artigos publicados nas bases de dados *Scientific Direct* e PUBMED. Os artigos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos para a confirmação dos critérios de inclusão e não inclusão. Por fim, os dados analisados foram extraídos e organizados em tabela no Programa Microsoft Word® 2016. Os resultados foram analisados e discutidos confrontando a literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Estrutura química e classes de flavonoides

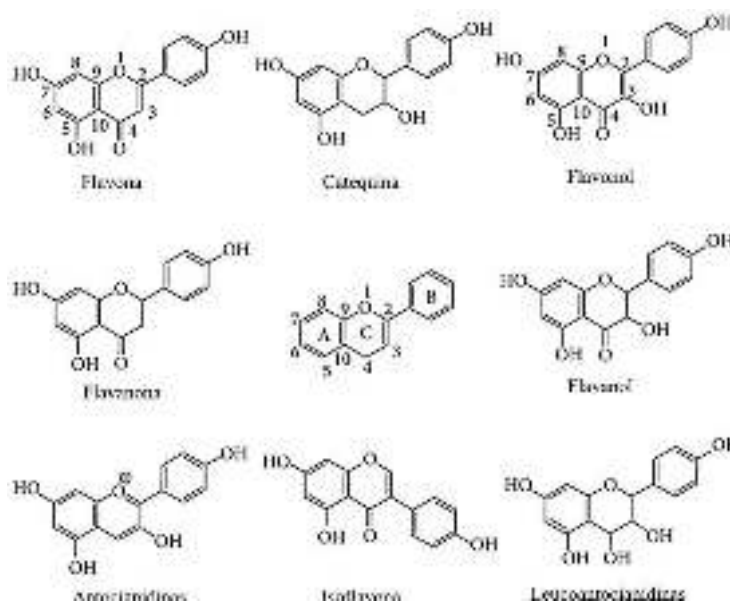
Segundo Chagas *et al.* (2022), os flavonoides apresentam uma estrutura de esqueleto de carbono C6-C3-C6 que consiste em pelo menos dois anéis aromáticos, chamados A e B, ligados pela cadeia de três carbonos que podem formar um anel heterocíclico contendo oxigênio (anel C) com o anel A (Figura 1).

Figura 1 – Esqueleto básico de flavonoides (C₆-C₃-C₆). Fonte: Chagas *et al.* (2022).



Flavonoides também são divididos em flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanóis, isoflavonas, leucoantocianidinas, antocianidinas e chalconas. As subclasses são determinadas por pequenas variações estruturais, incluindo a ausência do anel C, posição da ligação entre o anel B e o anel C, grau de insaturação e oxidação do anel C (Figura 2) (Chagas *et al.*, 2022).

Figura 2 – Principais classes de flavonoides.



Fonte: Chagas *et al.* (2022).

3.2 Atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* de flavonoides

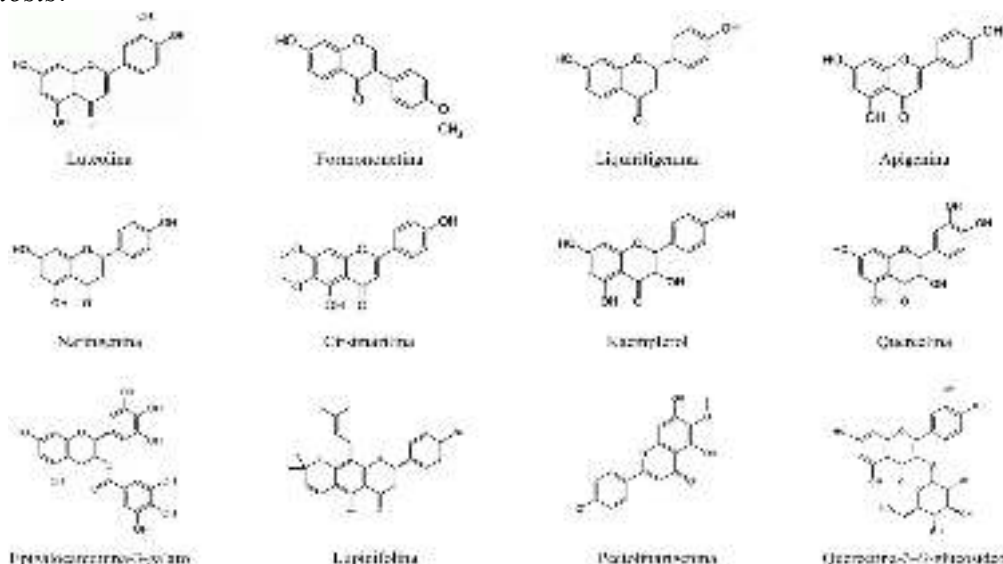
De acordo com o levantamento de estudos realizados, selecionou-se treze trabalhos desenvolvidos entre os anos de 2008 a 2023 (Tabela 1) que avaliaram a atividade

antimicobacteriana de flavonoides isolados obtidos de plantas medicinais contra linhagens padrão e clínicas multirresistentes de *M. tuberculosis*.

Sabe-se que os compostos antimicrobianos de plantas medicinais podem inibir o crescimento de bactérias, fungos, vírus e protozoários por mecanismos diferentes daqueles dos antimicrobianos usados atualmente e podem ter um valor clínico significativo no tratamento de cepas microbianas resistentes (Vaou *et al.*, 2021). Entre estes compostos destacam-se a classe de flavonoides. Muitos flavonoides são caracterizados por possuírem forte atividade antibacteriana ao mostrar proteção contra patógenos de plantas e, como resultado, também podem mostrar eficácia no combate a patógenos humanos. Além disso, os flavonoides derivados de plantas medicinais apresentam atividade antibacteriana por mecanismos diferentes dos medicamentos convencionais; sendo assim, bactérias ou outros patógenos não podem desenvolver resistência facilmente porque a maioria dos compostos naturais não são inicialmente codificados pelo gene de resistência, portanto, podem ser importantes no aprimoramento da terapia antibacteriana (Biharee *et al.*, 2020).

Conforme exposto na Figura 3, observa-se flavonoides extraídos a partir de plantas medicinais relacionados com a atividade anti-TB.

Figura 3 – Flavonoides extraídos de plantas medicinais com atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*.



Mediante a observação da estrutura química destes compostos e conforme expresso na Tabela 1, pode-se identificar algumas classes de flavonoides presentes nas espécies vegetais estudadas, tais como: Flavona (luteolina, apigenina, cirsimaritina e pectolinarigenina), Isoflavona (isoflavona, dalparvona e lupinifolina), Flavonol (kaempferol, quercetina, epigallocatequina-3-galato e quercetina-3-O-glucosideo) e Flavanonas (liquiritigenina e naringenina). As famílias Fabaceae e Asteraceae foram as mais recorrentes entre as espécies de plantas medicinais utilizadas neste estudo.

Os compostos presentes na classe das flavanonas apresentaram os melhores valores de concentração inibitória mínima (CIM) de 2.8 µg/mL (naringenina), 25 µg/mL (liquiritigenina) e 50 µg/mL (formononetina) contra *M. tuberculosis*. De acordo com o estudo desenvolvido por Pawar *et al.* (2020) a naringenina atua na inibição da glutamato racemase que é responsável pela síntese de peptidoglicano. Os flavonoides da classe dos flavonóis como quercetina, kaempferol e epigallocatequina-3-galato obtiveram valores de CIM equivalentes a 6.25, 25 e 64 µg/mL, respectivamente. Segundo Jan *et al.* (2022) estudos farmacêuticos mostram que kaempferol e quercetina são potenciais agentes antimicrobianos e inibem vários microrganismos

patogênicos. Foi demonstrado que kaempferol atua para destruir a atividade do patógeno gram-positivo *Staphylococcus aureus* e dificulta a ancoragem da proteína de superfície que reduz a adesão do fibrinogênio que promove a formação de biofilme. Em alguns patógenos como *S. aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumonia*, a quercetina aumenta as influências inibitórias aumentando sua permeabilidade da membrana citoplasmática. Assim como a naringenina, a quercetina inibe a glutamato racemase que é responsável pela síntese de peptidoglicano (Pawar *et al.*, 2020). Além disso, a quercetina também atua na inibição de bombas de efluxo e DNA girase em *M. tuberculosis* (Suriyanarayanan *et al.*, 2013; Song; Wu, 2016).

Tabela 1 – Atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* de flavonoides extraídos de plantas medicinais.

Planta	Família	Classe	Composto	CIM (µg/mL)	Referência
<i>Ficus cordata</i>	Moraceae	Flavona	Luteolina	100	Kuete <i>et al.</i> (2008)
<i>Butea monosperma</i>	Fabaceae	Isoflavona	Formononetina	50	Chokchaisiri <i>et al.</i> (2009)
<i>Butea monosperma</i>	Fabaceae	Flavanona	Liquiritigenina	25	Chokchaisiri <i>et al.</i> (2009)
<i>Dalbergia parviflora</i>	Fabaceae	Isoflavona	Dalparvona	50	Songsiang <i>et al.</i> (2009)
<i>Schinus Terebinthifolius</i>	Anacardiaceae	Flavona	Apigenina	23	Chen <i>et al.</i> (2010)
<i>Ficus nervosa</i>	Moraceae	Flavanona	Naringenina	2.8	Chen <i>et al.</i> (2010)
<i>Lippia lacunosa</i>	Verbenaceae	Flavona	Cirsimaritina	50	Castellar <i>et al.</i> (2011)
<i>Arctium lappa</i>	Asteraceae	Flavonol	Kaempferol	25	Zhao <i>et al.</i> (2014)
<i>Tussilago farfara</i>	Asteraceae	Flavonol	Quercetina	6.25	Zhao <i>et al.</i> (2014)
<i>Punica granatum</i>	Punicaceae	Flavonol	Epigallocatequina-3-galato	64	Dey; Ray; Hazra (2015)
<i>Rhynchosia precatoria</i>	Fabaceae	Isoflavona	Lupinifolina	31.25	Aceves <i>et al.</i> (2017)
<i>Euphorbia paralias</i>	Euphorbiaceae	Flavonol	Quercetina-3-O-glucosideo	150	Safwat <i>et al.</i> (2018)
<i>Chromolaena odorata</i>	Asteraceae	Flavona	Pectolinarigenina	250	Uyi <i>et al.</i> (2023)

CIM: Concentração inibitória mínima.

Em relação a classe das flavonas, verificou-se que a atividade mais significativa foi apresentada pela apigenina isolada da espécie vegetal *Schinus Terebinthifolius*, com valor de CIM equivalente a 23 µg/mL. Este flavonoide já foi relatado em outras espécies vegetais como *Bellis perennis* L., *Adinandra nitida* e *Portulaca oleracea* L. (Nayaka *et al.*, 2014). Além da apigenina, a flavona liquiritigenina extraída de *Butea monosperma* apresentou CIM de 25 µg/mL, enquanto que a flavona pectolinarigenina extraída de *Chromolaena odorata* obteve CIM de 250 µg/mL. Por fim, a flavona luteolina isolada da espécie vegetal *Ficus cordata*, apresentou valor de CIM de 100 µg/mL. Segundo Villaume *et al.* (2017), a luteolina está envolvida na inibição da enzima uridina 5'-difosfatogalactopiranosomutase (UGM) envolvida

na biossíntese da parede celular. Sendo assim, sua atividade antimicobacteriana está relacionada com sua interferência na síntese da parede celular de *M. tuberculosis*.

De forma geral, constatou-se com este estudo que plantas medicinais são fontes importantes de compostos bioativos naturais como os flavonoides que podem agir através de diferentes mecanismos de ação na inibição de linhagens de *M. tuberculosis*.

4 CONCLUSÃO

Através deste trabalho verifica-se o promissor potencial anti-TB de flavonoides extraídos a partir de plantas medicinais. Observou-se que as famílias Fabaceae e Asteraceae possuem flavonoides com notáveis atividades antimicrobianas, por tanto, devem ser alvos de novos estudos para isolamento, identificação e avaliação de flavonoides de outras espécies vegetais pertencentes a estas famílias. Apesar da atividade promissora destes compostos, ainda são necessários estudos que avaliem a interação *in vitro* de flavonoides com antibióticos utilizados na terapêutica (rifampicina e isoniazida) a fim de comprovar a potencialização destes contra espécies resistentes de *M. tuberculosis*. Somado a isso, são necessários estudos *in vivo* para comprovar a eficácia e seguranças destes compostos.

Por fim, os resultados obtidos neste estudo reforçam o potencial terapêutico promissor de compostos obtidos de fontes naturais, especialmente plantas medicinais. Além disso, por possuírem estruturas químicas complexas, flavonoides podem agir através de diferentes mecanismos de ação efetivos contra a resistência antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

- ACEVES, Enrique Wenceslao *et al.* New Isoflavonoids from the extract of *Rhynchosia precatoria* (Humb. & Bonpl. ex Willd.) DC. and their antimycobacterial activity. **Journal of ethnopharmacology**, v. 206, p. 92-100, 2017.
- BIHAREE, Avadh *et al.* Antimicrobial flavonoids as a potential substitute for overcoming antimicrobial resistance. **Fitoterapia**, v. 146, p. 104720, 2020.
- CASTELLAR, Aline *et al.* The activity of flavones and oleanolic acid from *Lippia lacunosa* against susceptible and resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, p. 835-840, 2011.
- CHAGAS, Maria do Socorro S. *et al.* Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2022, n. 1, p. 9966750, 2022.
- CHEN, Li Wen *et al.* Secondary metabolites and antimycobacterial activities from the roots of *Ficus nervosa*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 7, n. 7, p. 1814-1821, 2010. CHOKCHASIRI, Ratchanaporn *et al.* Bioactive flavonoids of the flowers of *Butea monosperma*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 4, p. 428-432, 2009. DEY, Diganta; RAY, Ratnamala; HAZRA, Banasri. Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. **Pharmaceutical biology**, v. 53, n. 10, p. 1474-1480, 2015.
- JAN, Rahmatullah *et al.* Bioactivity and therapeutic potential of kaempferol and quercetin: new insights for plant and human health. **Plants**, v. 11, n. 19, p. 2623, 2022.
- JAYARAMAN, Manikandan *et al.* Computational insights into potential marine natural

products as selective inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* InhA: A structure-based virtual screening study. **Computational Biology and Chemistry**, v. 108, p. 107991, 2024.

KUETE, V. *et al.* Antimicrobial activity of the crude extracts and compounds from *Ficus chlamydocarpa* and *Ficus cordata* (Moraceae). **Journal of ethnopharmacology**, v. 120, n. 1, p. 17-24, 2008.

NAYAKA, Hanumantappa B. *et al.* Antibacterial attributes of apigenin, isolated from *Portulaca oleracea* L. **International journal of bacteriology**, v. 2014, n. 1, p. 175851, 2014.
SAFWAT, Nesreen A. *et al.* Quercetin 3-*O*-glucoside recovered from the wild Egyptian Sahara plant, *Euphorbia paralias* L., inhibits glutamine synthetase and has antimycobacterial activity. **Tuberculosis**, v. 108, p. 106-113, 2018.

SILVA, Cáren Coronel da *et al.* Access and use of dental services by pregnant women: an integrative literature review. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, p. 827-835, 2020.

SONG, Lele; WU, Xueqiong. Development of efflux pump inhibitors in antituberculosis therapy. **International journal of antimicrobial agents**, v. 47, n. 6, p. 421-429, 2016.
SONGSIANG, Uraivan *et al.* Bioactive constituents from the stems of *Dalbergia parviflora*. **Fitoterapia**, v. 80, n. 7, p. 427-431, 2009.

SURIYANARAYANAN, Balasubramanian; SHANMUGAM, Karthi; SANTHOSH, Ramachandran Sarojini. Synthetic quercetin inhibits mycobacterial growth possibly by interacting with DNA gyrase. **Rom Biotechnol Lett**, v. 18, n. 5, p. 8587-8593, 2013.

UGBOKO, Harriet U. *et al.* Antimicrobial importance of medicinal plants in Nigeria. **The Scientific World Journal**, v. 2020, n. 1, p. 7059323, 2020.

UYI, Aitebiremen Gift *et al.* Flavonoids of *Chromolaena odorata* (L.) RM King & H. Rob. as potential leads for treatment against tuberculosis. **South African Journal of Botany**, v. 158, p. 158-165, 2023.

VAOU, Natalia *et al.* Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. **Microorganisms**, v. 9, n. 10, p. 2041, 2021.

VILLAUME, Sydney A. *et al.* Natural and synthetic flavonoids as potent *Mycobacterium tuberculosis* UGM inhibitors. **Chemistry—A European Journal**, v. 23, n. 43, p. 10423-10429, 2017.

YAN, Fei *et al.* High-throughput fluorescent screening of thioredoxin reductase inhibitors to inhibit *Mycobacterium tuberculosis*. **Chinese Chemical Letters**, v. 35, n. 3, p. 108504, 2024.
YUAN, Ganjun *et al.* Antibacterial activity and mechanism of plant flavonoids to gram-positive bacteria predicted from their lipophilicities. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 10471, 2021.

ZHAO, Jinlian *et al.* Antitubercular activity of *Arctium lappa* and *Tussilago farfara* extracts and constituents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 1, p. 796-800, 2014.