

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

ANA JÚLIA SOUZA FAGUNDES DE OLIVEIRA

**PROTÓTIPOS ALCALOIDES COM POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

GOIÂNIA – GO

2026

ANA JÚLIA SOUZA FAGUNDES DE OLIVEIRA

**PROTÓTIPOS ALCALOIDES COM POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho metodológico-científico apresentado
à disciplina TCC II do curso de Farmácia da Pontifícia
Universidade Católica de Goiás como componente
formativo avaliativo.

Orientador (a): Professora Dra. Suzana Ferreira
Alves.

GOIÂNIA – GO

2026

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	8
METODOLOGIA.....	12
Natureza da Pesquisa	12
Base de Dados	13
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
1. Fisiopatologia do desenvolvimento do câncer	13
2. Farmacologia antineoplásica clássica	19
2.1 Alcaloides da vinca	19
2.2 Camptotecina e derivados semissintéticos	24
2.2.1 Irinotecano	24
2.2.2 Topotecano	25
2.3 Homoharringtonina e omacetaxina	25
3. Moléculas alcaloides promissoras como novos fármacos antineoplásicos.....	26
3.1 Berberina e derivados	28
3.2 Piperina	29
3.3 Sanguinarina.....	30
3.4 Quelitrina	31
3.5 Glicoalcaloides esteroideais de Solanum	32
3.6 Alcaloides indólicos e β -carbólicos.....	32
3.7 Montanina	34
3.8 Derivados de camptotecina em desenvolvimento clínico.....	35
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

RESUMO

Os alcaloides constituem metabólitos secundários naturais com relevância histórica e farmacológica na oncologia, diferentes representantes dessa classe originaram fármacos empregados contra neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Este estudo objetivou analisar alcaloides com potencial antineoplásico, considerando fármacos consolidados, moléculas promissoras, mecanismos de ação, limitações farmacológicas e perspectivas terapêuticas. Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa, descritiva e exploratória, com levantamento de publicações disponíveis nas bases Google Acadêmico, MEDLINE (PubMed), SciELO e ScienceDirect, entre 2020 e 2026. A busca utilizou descritores indexados no Medical Subject Headings (MeSH), incluindo “Alkaloids”, “Antineoplastic Agents”, “Drug Screening Assays, Antitumor” e “Therapeutics”, com operadores booleanos AND e OR. Foram identificados 96 artigos, sendo selecionados aqueles mais pertinentes conforme temática, disponibilidade do texto, idioma, atualidade e adequação metodológica. Os artigos analisados demonstraram que alcaloides clássicos - derivados da vinca, análogos da camptotecina e homoharringtonina/omacetaxina - atuam sobre alvos essenciais à proliferação tumoral. Ademais, compostos como berberina, piperina, sanguinarina, queleritrina, glicoalcaloides de *Solanum*, alcaloides indólicos, montanina e belotecano apresentaram atividade antitumoral, modulando vias associadas à apoptose, autofagia, ciclo celular, angiogênese, invasão, metástase e

resistência terapêutica. Conclui-se que os alcaloides representam relevantes protótipos estruturais para o desenvolvimento racional de agentes antineoplásicos; entretanto, sua aplicação clínica ampla requer maior consolidação.

Palavras-chave: alcaloides; antineoplásicos; câncer; produtos naturais; farmacologia antitumoral.

ABSTRACT

Alkaloids are natural secondary metabolites with historical and pharmacological relevance in oncology, as different representatives of this class have given rise to drugs used against hematological malignancies and solid tumors. This study aimed to analyze alkaloids with antineoplastic potential, considering established drugs, promising molecules, mechanisms of action, pharmacological limitations, and therapeutic perspectives. This is a qualitative, descriptive, and exploratory literature review, based on a survey of publications available in Google Scholar, MEDLINE via PubMed, SciELO, and ScienceDirect, from 2020 to 2026. The search used descriptors indexed in the Medical Subject Headings (MeSH), including “Alkaloids,” “Antineoplastic Agents,” “Drug Screening Assays, Antitumor,” and “Therapeutics,” combined with the Boolean operators AND and OR. A total of 96 articles were identified, from which the most relevant were selected according to theme, text availability, language, recency, and methodological adequacy. The analyzed articles demonstrated that classic alkaloids — such as vinca derivatives, camptothecin analogues, and homoharringtonine/omacetaxine — act on essential targets involved in tumor proliferation. Furthermore, compounds such as berberine, piperine, sanguinarine, chelerythrine, Solanum glycoalkaloids, indole alkaloids, montanine, and belotecan

showed antitumor activity by modulating pathways associated with apoptosis, autophagy, the cell cycle, angiogenesis, invasion, metastasis, and therapeutic resistance. It is concluded that alkaloids represent relevant structural prototypes for the rational development of antineoplastic agents; however, their broad clinical application requires further consolidation.

Keywords: alkaloids; antineoplastic agents; cancer; natural products; antitumor pharmacology

INTRODUÇÃO

Os alcaloides de origem natural e seus derivados semissintéticos representam uma das bases históricas da farmacologia antineoplásica, posto que diversos fármacos dessa classe já foram incorporados à prática clínica e permanecem relevantes no tratamento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Entre os exemplos mais consolidados, destacam-se os alcaloides da vinca, isolados de *Catharanthus roseus*, como vincristina e vimblastina, além de derivados semissintéticos como vinorelbina, vindesina e vinflunina. Esses fármacos exercem ação antineoplásica principalmente por ligação à tubulina, especialmente à β -tubulina, impedindo sua polimerização e comprometendo a formação do fuso mitótico; como consequência, ocorre bloqueio da divisão celular, parada em metáfase e indução de apoptose em células tumorais proliferativas [1,2]. Tais agentes são empregados em diferentes contextos oncológicos, incluindo leucemias, linfomas, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer testicular, sarcoma de Kaposi e carcinoma urotelial metastático, reforçando a importância clínica dos alcaloides vegetais na quimioterapia [3]. Além dos alcaloides da vinca, a camptotecina, alcaloide natural isolado de *Camptotheca acuminata*, originou análogos semissintéticos de uso clínico, como irinotecano e topotecano. Seu mecanismo antitumoral decorre da inibição da topoisomerase I, enzima essencial para o relaxamento do DNA durante a replicação; ao estabilizar o complexo topoisomerase I-DNA, esses compostos impedem a religação das fitas de DNA, promovem quebras genômicas, bloqueiam a progressão da forquilha de replicação e desencadeiam morte celular por apoptose, sobretudo em células em intensa proliferação [4]. Esses mecanismos de ação evidenciam a capacidade de interferir em alvos celulares fundamentais para a sobrevivência tumoral, como microtúbulos, fuso mitótico, topoisomerasas, replicação do DNA e vias apoptóticas.

A busca por novas moléculas com potencial antineoplásico permanece uma área prioritária da pesquisa farmacológica, especialmente diante de limitações ainda observadas nos tratamentos convencionais, como toxicidade sistêmica, resistência tumoral, recorrência, progressão metastática e baixa seletividade para células neoplásicas [1,10]. Dos fármacos anticâncer contemporâneos, 60% dos têm origem, direta ou indireta, em fontes naturais, incluindo plantas, microrganismos e organismos marinhos segundo Madhuri et al, evidenciando que os produtos naturais constituem uma fonte estratégica para a descoberta de moléculas-líderes [2]. Entre esses compostos, os alcaloides destacam-se pela ampla diversidade química e farmacológica: até outubro de 2020, o *Dictionary of Natural Products* registrava 27.683 alcaloides, com 990 novas entradas entre 2014 e 2020, correspondentes a moléculas recém-descobertas ou reavaliadas a partir de fontes naturais [5]. Essa expansão reforça o interesse científico em alcaloides como protótipos para o desenvolvimento de agentes antitumorais, sobretudo por sua capacidade de originar derivados semissintéticos, análogos estruturais e formulações com melhores propriedades farmacológicas. Alcaloides como berberina, piperina, sanguinarina, queleritina, montanina, licorina, noscapina, harmina, evodiamina e glicoalcaloides de espécies de *Solanum*, tem sido avaliadas em diferentes modelos tumorais, incluindo tumores gastrointestinais, pulmonares, hematológicos e do sistema nervoso central [6,7].

De modo geral, essas moléculas têm sido investigadas por sua atuação sobre processos centrais da carcinogênese, como proliferação celular, morte celular regulada, angiogênese, invasão, metástase e resistência terapêutica, sendo que as pesquisas atuais não se restringem à identificação de compostos citotóxicos, mas buscam moléculas com ação multi-alvo, maior seletividade tumoral e potencial de otimização por modificações químicas, triagens de alto desempenho, estudos de relação estrutura-atividade e sistemas avançados de liberação farmacológica [1,8].

A relevância dessa investigação de novas moléculas com potencial antineoplásico é reforçada ainda pela elevada carga epidemiológica do câncer em escala mundial e nacional. O câncer permanece como importante problema de saúde pública, associado a alta morbimortalidade, impacto socioeconômico e demanda crescente por terapias mais efetivas. Em 2022, foram estimados aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer e 9,7 milhões de mortes pela doença no mundo, considerando os dados do GLOBOCAN para 36 tipos de câncer em 185 países. Segundo a mesma fonte, o câncer de pulmão foi o mais incidente globalmente, com cerca de 2,5 milhões de novos casos, e também a principal causa de mortalidade oncológica, com aproximadamente 1,8 milhão de óbitos, seguido, em incidência, pelos cânceres de mama feminina, colorretal, próstata e estômago. Além disso, projeções demográficas indicam que o número de novos casos poderá alcançar cerca de 35 milhões em 2050, mostrando uma tendência de crescimento da carga global da doença [9].

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, estimam-se 781 mil novos casos de câncer por ano para cada ano do triênio 2026–2028; quando excluídos os tumores de pele não melanoma, a projeção é de aproximadamente 518 mil casos anuais. Entre os homens, os tipos mais incidentes são próstata, cólon e reto, pulmão, estômago e cavidade oral; entre as mulheres, predominam mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão e tireoide. A identificação de novas moléculas bioativas, incluindo alcaloides naturais e seus derivados, surge nesse panorama como estratégia para ampliar o repertório farmacológico disponível e contribuir para o desenvolvimento de tratamentos antineoplásicos com maior eficácia e seletividade.

Apesar da disponibilidade de diferentes modalidades terapêuticas, o manejo do câncer ainda é limitado pela heterogeneidade biológica dos tumores, pela variabilidade de resposta entre os pacientes e pela capacidade das células neoplásicas de desenvolver

mecanismos de escape aos tratamentos [1]. Nesse contexto, o aprimoramento dos medicamentos antineoplásicos visa ampliar a atividade citotóxica e aumentar a precisão farmacológica sobre alvos envolvidos na proliferação, sobrevivência celular, reparo do DNA, angiogênese e disseminação tumoral [2]. Dentre as moléculas investigadas, destacam-se as provenientes de compostos de origem natural, uma vez que muitas dessas moléculas bioativas apresentam atividade promissora em modelos experimentais, mas ainda dependem de otimização quanto à estabilidade, solubilidade, biodisponibilidade, seletividade e perfil toxicológico antes de sua aplicação clínica [10]. O desenvolvimento de derivados semissintéticos, análogos estruturais e sistemas de liberação direcionada representa uma estratégia para transformar compostos com potencial biológico em candidatos terapêuticos mais efetivos [1,11]. Assim, a investigação de alcaloides com atividade antineoplásica justifica-se tanto por seus representantes já contribuírem para a quimioterapia clássica quanto por suas novas moléculas continuarem sendo estudadas como fontes de estruturas capazes de orientar o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, seguros e biologicamente direcionados [1,4,10].

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão de literatura, os principais alcaloides com potencial antineoplásico descritos na literatura científica, considerando tanto fármacos já consolidados na terapêutica oncológica quanto moléculas promissoras em investigação. Para isso, busca-se discutir a relevância dos alcaloides como fontes de moléculas-líderes, seus principais mecanismos de ação, aplicações terapêuticas, limitações farmacológicas e perspectivas para o desenvolvimento de novos agentes anticâncer.

METODOLOGIA

Natureza da Pesquisa

Quanto aos objetivos, a presente pesquisa caracteriza-se como uma revisão bibliográfica, de natureza qualitativa, descritiva e exploratória, realizada por meio do levantamento e análise crítica de publicações científicas disponíveis em bases de dados nacionais e internacionais.

O estudo teve como foco os alcaloides com potencial antineoplásico e suas aplicações terapêuticas na oncologia moderna. Foram selecionados artigos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos experimentais in vitro e in vivo, além de artigos científicos que abordassem os mecanismos de ação, eficácia terapêutica, toxicidade, farmacocinética e perspectivas futuras dos alcaloides utilizados como agentes antitumorais.

A busca bibliográfica foi realizada utilizando descritores indexados no Medical Subject Headings (MeSH), combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Os principais descritores utilizados foram: “Alkaloids”, “Antineoplastic Agents”, “Drug Screening Assays, Antitumor” e “Therapeutics”. A estratégia de busca empregada foi estruturada da seguinte forma: (“Alkaloids”[MeSH Terms]) AND (“Antineoplastic Agents”[MeSH Terms] OR “Drug Screening Assays, Antitumor”[MeSH Terms]) AND (“Therapeutics”[MeSH Terms]).

Os estudos selecionados foram analisados quanto aos objetivos, metodologia empregada, principais resultados e conclusões, visando sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre o uso terapêutico dos alcaloides no tratamento do câncer, bem como identificar suas potencialidades e limitações na prática clínica.

Base de Dados

Para esta revisão bibliográfica, foram utilizados os bancos de dados Google Acadêmico, MEDLINE (via PubMed), SciELO e ScienceDirect, contemplando publicações no período de 2020 até 2025. A estratégia de busca foi realizada por meio da combinação de descritores em português e inglês, utilizando operadores booleanos (AND e OR), com a finalidade de ampliar e refinar os resultados encontrados. A pesquisa utilizou principalmente os descritores indexados em MeSH Terms: “Alkaloids”, “Antineoplastic Agents”, “Drug Screening Assays, Antitumor” e “Therapeutics”. Inicialmente, foram identificados 96 artigos científicos relacionados ao tema. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, como coerência com o tema proposto, disponibilidade do texto completo, idioma (português e inglês), atualidade das publicações – últimos 5 anos - e adequação metodológica, foram selecionados os estudos considerados mais pertinentes para leitura na íntegra e posterior utilização na fundamentação teórica deste Trabalho de Conclusão de Curso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Fisiopatologia do desenvolvimento do câncer

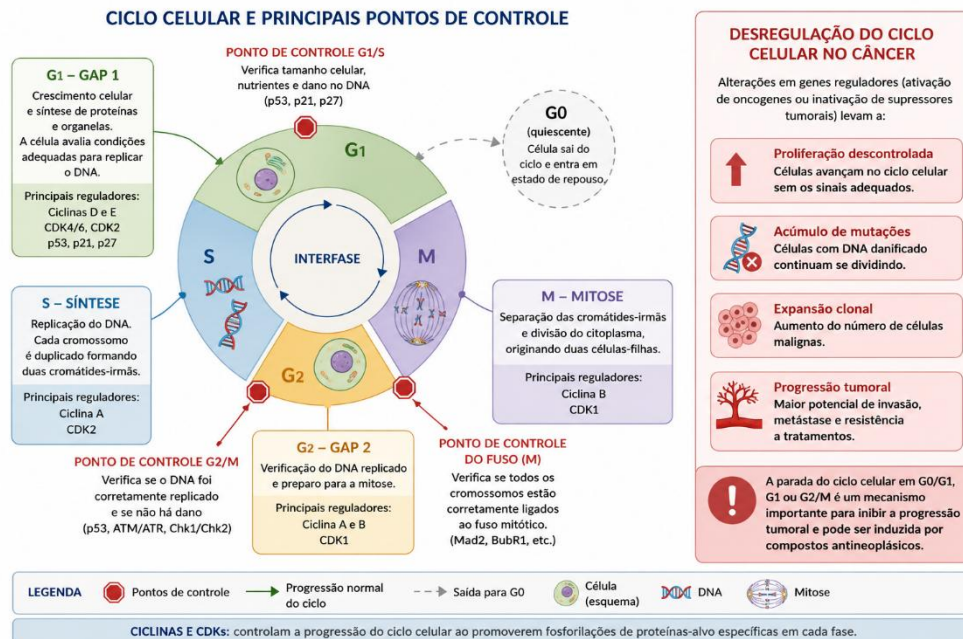
O câncer compreende um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela aquisição progressiva de alterações celulares e moleculares que conferem às células neoplásicas capacidade de proliferação descontrolada, invasão tecidual e disseminação para sítios distantes. A formação tumoral envolve a seleção clonal de células que acumulam vantagens adaptativas, incluindo manutenção de sinais proliferativos, evasão de mecanismos supressores de crescimento, resistência à morte celular, potencial replicativo aumentado, indução de angiogênese e capacidade de invasão e metástase. Essas propriedades não surgem de forma isolada, mas resultam da interação entre instabilidade

genética, alterações epigenéticas, remodelamento do microambiente tumoral e ativação persistente de vias de sinalização associadas à sobrevivência celular [4].

A transformação de uma célula normal em célula maligna está fortemente relacionada à instabilidade genética e ao acúmulo de alterações em genes envolvidos no controle da proliferação, reparo do DNA, apoptose e metabolismo celular. Entre os eventos descritos na literatura, destacam-se mutações ou desregulação de oncogenes, como MYC, RAF, RAS e Bcl-2, e de genes supressores tumorais, como p53, RB, NF1 e NF2, além de alterações em genes associados à integridade do DNA. A perda do equilíbrio entre oncogenes e os genes supressores tumorais, favorece a progressão de células alteradas para fenótipos malignos, especialmente quando os mecanismos de reparo genômico e vigilância celular tornam-se insuficientes [12].

Nesse sentido, um dos eixos centrais da carcinogênese é a desregulação do ciclo celular. Em condições fisiológicas, a progressão pelas fases G1, S, G2 e M é rigidamente controlada por ciclinas, quinases dependentes de ciclina e proteínas reguladoras, como p53, p21 e p27. No câncer, alterações nesses pontos de controle permitem que células com dano genético prossigam na divisão celular, favorecendo o acúmulo de mutações adicionais e a expansão clonal. Por esse motivo, a indução de parada do ciclo celular em G0/G1, G1 ou G2/M expressa-se como um mecanismo recorrente de inibição da progressão tumoral (Imagem 1), especialmente mencionado em estudos com alcaloides como berberina, harmine e derivados indólicos [13,14].

Imagem 1. Ciclo celular, pontos de controle e relação com a progressão tumoral



Fonte: própria

Além da proliferação descontrolada, a evasão da morte celular programada representa um componente fundamental da fisiopatologia tumoral. A apoptose depende, em grande parte, do equilíbrio entre proteínas pró-apoptóticas, como Bax, Bad e Bak, e proteínas antiapoptóticas, como Bcl-2, Bcl-xL e Mcl-1. Quando esse equilíbrio se desloca para a sobrevivência celular, a célula neoplásica torna-se menos sensível aos sinais de dano, estresse ou tratamento. A via intrínseca da apoptose envolve disfunção mitocondrial, liberação de citocromo c, ativação de caspase-9 e caspase-3 e clivagem de proteínas como PARP, culminando em morte celular. A superexpressão de membros antiapoptóticos da família Bcl-2, por outro lado, está associada à resistência de células tumorais a agentes quimioterápicos [8,15].

Outro mecanismo importante envolve a morte celular regulada não apoptótica. Diferentes modalidades de morte celular — incluindo apoptose, autofagia, ferroptose, necroptose, anoikis e catástrofe mitótica — participam tanto da progressão tumoral quanto da resposta ao tratamento. A perda ou atenuação dessas vias pode favorecer a sobrevivência de células malignas, enquanto sua reativação farmacológica constitui uma

estratégia relevante para o desenvolvimento de terapias antineoplásicas. Nesse contexto, os alcaloides indólicos ganham destaque por sua capacidade de modular múltiplas sub-rotinas de morte celular regulada, o que os torna modelos importantes para investigação de novos candidatos terapêuticos [8]. Quanto a autofagia, trata-se de um processo catabólico lisossomal envolvido na degradação e reciclagem de proteínas, organelas e componentes citoplasmáticos, contribuindo para a homeostase celular. Em estágios iniciais, pode atuar como mecanismo supressor tumoral ao limitar acúmulo de dano celular; em tumores estabelecidos, porém, pode favorecer adaptação ao estresse metabólico, hipóxia e privação de nutrientes, contribuindo para sobrevivência tumoral e resistência terapêutica. A regulação da autofagia envolve vias como PI3K/Akt/mTOR, AMPK/mTOR, MAPK, Beclin-1, Bcl-2, p53 e p38, além de marcadores como LC3-II e p62/SQSTM1, as quais também podem ser influenciadas por alcalóides indólicos [8,16].

Entre as vias de sinalização mais associadas ao desenvolvimento tumoral, destaca-se a via PI3K/Akt/mTOR, descrita como essencial para crescimento, metabolismo, sobrevivência celular e angiogênese. Sua ativação sustentada favorece proliferação, inibição da apoptose, adaptação metabólica e resistência aos tratamentos antineoplásicos. De modo semelhante, a via MAPK/RAS/RAF/MEK/ERK participa da transdução de sinais proliferativos e, quando ativada de forma aberrante, contribui para crescimento tumoral e resistência à apoptose. A investigação de compostos capazes de bloquear essas cascatas, inclusive alcaloides naturais e seus derivados são atualmente um dos principais focos na descoberta de novos fármacos antineoplásicos [8,13].

A via Wnt/ β -catenina também ocupa papel relevante na fisiopatologia do câncer, especialmente por participar da regulação da proliferação, migração, invasão e manutenção da homeostase tecidual. Sua ativação anômala contribui para progressão neoplásica e, em tumores colorretais, relaciona-se à perda de controle proliferativo, aquisição de

características de células-tronco tumorais, angiogênese, transição epitélio-mesenquimal e resistência à quimioterapia. O acúmulo nuclear de β -catenina ativa genes relacionados à sobrevivência e proliferação celular, reforçando a agressividade tumoral [5,13].

No que tange ao crescimento e à progressão tumoral, a angiogênese constitui um componente fisiopatológico relevante. Durante o desenvolvimento do tumor, a hipóxia induz a expressão de mediadores pró-angiogênicos, especialmente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), favorecendo proliferação endotelial, formação de novos vasos, degradação da matriz extracelular e invasão tecidual. Esse processo permite maior oferta de oxigênio e nutrientes ao tumor e, simultaneamente, cria rotas para disseminação hematogênica. A inibição da angiogênese é, portanto, outra estratégia central para limitar crescimento tumoral e metástase[8,13].

O microambiente tumoral também participa ativamente da carcinogênese. A inflamação crônica, mediada por citocinas, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio, pode induzir remodelamento tecidual, dano ao DNA, alterações epigenéticas e ativação de vias pró-tumorais. Mediadores como TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2, PGE2, NF- κ B e STAT3 contribuem para a construção de um microambiente favorável à proliferação, angiogênese, invasão, evasão da morte celular e resistência terapêutica. A via NF- κ B, é um eixo especialmente importante entre inflamação e câncer, por regular genes envolvidos em sobrevivência celular, produção de citocinas e resposta ao tratamento [5,13].

A invasão e a metástase dependem de alterações fenotípicas que permitem às células tumorais perder aderência, degradar matriz extracelular, migrar, sobreviver na circulação e colonizar novos tecidos. A transição epitélio-mesenquimal (EMT) é um dos mecanismos centrais desse processo, pois converte células epiteliais polarizadas em células com maior mobilidade e capacidade invasiva. A ativação de vias como STAT3/Snail,

Wnt/ β -catenina, TGF- β e PI3K/Akt/mTOR, associada à modulação de marcadores como E-caderina, vimentina e metaloproteinases de matriz, contribui para invasão, metástase e aquisição de propriedades de células-tronco tumorais [5,12].

Outro elemento relevante é a imortalidade replicativa. Os telômeros protegem as extremidades cromossômicas e contribuem para a estabilidade genômica, mas a maioria dos tumores apresenta aumento da atividade da telomerase, especialmente por meio da subunidade catalítica hTERT. A superexpressão de hTERT favorece manutenção telomérica, imortalização celular e transformação maligna, além de se associar a pior prognóstico em alguns tumores [13,14].

Por fim, a progressão tumoral é acompanhada pela seleção de clones resistentes ao tratamento. Os mecanismos de resistência tumoral incluem alterações que reduzem a efetividade dos fármacos antineoplásicos e favorecem a sobrevivência celular. Entre eles, destacam-se o aumento do reparo de danos ao DNA, a disfunção de p53, a ativação compensatória das vias PI3K/Akt/mTOR e RAS/RAF/MEK/ERK, o aumento de transportadores de efluxo da família ABC e a superexpressão de moléculas pró-sobrevivência. A maior capacidade de reparo genômico permite que células tumorais corrijam lesões induzidas por fármacos citotóxicos e prossigam no ciclo celular. A perda funcional de p53 compromete a parada do ciclo, a apoptose e a resposta ao dano no DNA, permitindo a sobrevivência de células geneticamente instáveis. Paralelamente, as vias Akt/mTOR e MEK/ERK promovem sinais de proliferação, metabolismo, angiogênese e inibição da morte celular, favorecendo a seleção de clones resistentes. Os transportadores ABC, como P-glicoproteína/ABCB1, MRP1/ABCC1 e BCRP/ABCG2, reduzem a concentração intracelular dos fármacos por efluxo ativo, contribuindo para resistência multidroga. Além disso, moléculas como survivina, osteopontina, ISG15, NF- κ B e PD-L1 favorecem evasão da apoptose, inflamação tumoral, invasão, metástase e escape

imunológico. Assim, esses mecanismos reduzem a eficácia dos tratamentos citotóxicos e sustentam a persistência de células tumorais após a exposição terapêutica. [4].

2. Farmacologia antineoplásica clássica

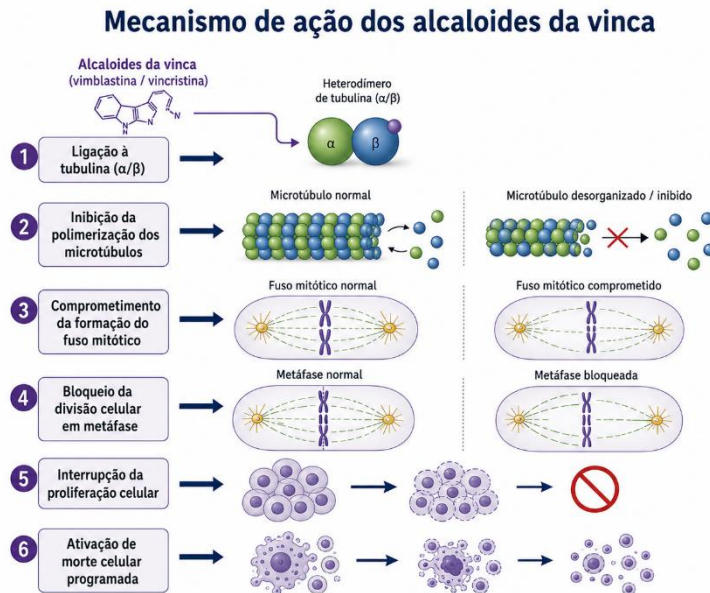
Os alcaloides se configuram como compostos orgânicos de destaque na terapêutica antineoplásica. Entre os compostos de origem vegetal que alcançaram aplicação clínica, destacam-se os alcaloides da vinca, os derivados semissintéticos da camptotecina e a homoharringtonina/omacetaxina, os quais demonstram que metabólitos secundários vegetais podem atuar como protótipos farmacológicos para o desenvolvimento de agentes citotóxicos efetivos. Esses fármacos apresentam mecanismos de ação distintos, mas convergentes no bloqueio de processos essenciais à proliferação celular, como a dinâmica dos microtúbulos, a replicação do DNA e a síntese proteica. Diversos alcaloides e derivados semissintéticos dessas classes constam entre os quimioterápicos registrados para uso oncológico, incluindo vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina, vinflunina, irinotecano, topotecano, belotecano e homoharringtonina [6].

2.1 Alcaloides da vinca

Os alcaloides da vinca constituem uma das classes mais clássicas de antineoplásicos de origem natural, sua relevância na área se deve principalmente de sua composição fitoquímica rica em alcaloides indólicos monoterpênicos e alcaloides bisindólicos [17]. A vimblastina e a vincristina foram isoladas de *Catharanthus roseus*, conhecida como vinca-de-madagascar, e seu uso clínico consolidou a importância das plantas medicinais como fonte de agentes quimioterápicos. Do ponto de vista farmacodinâmico, esses fármacos pertencem ao grupo dos agentes antimicrotúbulos: ligam-se à tubulina, inibem a polimerização dos microtúbulos, comprometem a formação do fuso mitótico e induzem bloqueio da divisão celular, principalmente em metáfase. Como

consequência, ocorre interrupção da proliferação celular e ativação de mecanismos de morte celular programada (Imagem 2) [1,2].

Imagem 2. Mecanismos dos alcaloides da vinca



Fonte: própria

2.1.1 Vimblastina

A vimblastina é um alcaloide natural extraído de *Catharanthus roseus* e representa um dos protótipos da quimioterapia antimitótica. Seu principal mecanismo de ação envolve a ligação à tubulina intracelular, com consequente alteração da dinâmica dos microtúbulos e inibição da proliferação celular. Ao impedir a adequada polimerização da tubulina, a vimblastina compromete a formação e a estabilidade do fuso mitótico, estrutura essencial para a segregação cromossômica durante a mitose. Como consequência, ocorre interrupção do ciclo celular na fase M, principalmente em metáfase, etapa em que os cromossomos deveriam estar alinhados e ligados ao fuso mitótico para posterior separação. Esse bloqueio mitótico impede a progressão da divisão celular e favorece a ativação de mecanismos de morte celular programada em células neoplásicas. Além desse mecanismo central, também existe a associação da vimblastina à interferência em processos de reparo

do DNA e síntese de RNA, embora sua ação clássica esteja vinculada, sobretudo, à instabilidade microtubular [6].

Clinicamente, a vimblastina é utilizada em esquemas terapêuticos para diferentes neoplasias, incluindo linfoma de Hodgkin, câncer testicular, câncer de mama, câncer de pulmão e tumores de cabeça e pescoço. Seu papel terapêutico ocorre predominantemente em regimes combinados, nos quais contribui para o efeito citotóxico global por meio da interrupção da mitose. A literatura também descreve que a vimblastina pode desencadear apoptose por vias intracelulares adicionais, incluindo modulação de NF- κ B, ativação sustentada de JNK, alterações em p53, fragmentação do DNA e ativação da cascata de caspases [8].

2.1.2 Vincristina

A vincristina, também derivada de *Catharanthus roseus*, apresenta mecanismo farmacológico semelhante ao da vimblastina, atuando como inibidor da mitose por ligação aos microtúbulos. Ao impedir a formação adequada do fuso mitótico, bloqueia a progressão celular na metáfase e favorece a morte de células em divisão. Essa característica explica sua importância em neoplasias altamente proliferativas, especialmente malignidades hematológicas e tumores pediátricos [3].

No contexto clínico, a vincristina é amplamente utilizada em esquemas combinados para leucemias agudas e linfomas, além de integrar protocolos terapêuticos para neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma não Hodgkin e doença de Hodgkin. A revisão sobre alcaloides vegetais também destaca sua relevância em glioblastoma, ao apontar que, entre os alcaloides registrados como antineoplásicos, vincristina e irinotecano são os que aparecem considerados em abordagens terapêuticas relacionadas a esse tumor [6].

2.1.3 Vindesina

A vindesina é um derivado semissintético da vimblastina, desenvolvido a partir de modificações estruturais no protótipo natural. Seu mecanismo também se baseia na inibição da dinâmica dos microtúbulos, impedindo a adequada adição de tubulina e comprometendo a montagem do aparelho mitótico. Dessa forma, atua como agente antiproliferativo por bloqueio da divisão celular [3].

Embora tenha sido incorporada à oncologia clínica antes de outros análogos mais recentes, seu uso tornou-se mais restrito em razão do perfil de toxicidade e da aprovação em número limitado de países. As indicações descritas incluem leucemia linfoblástica aguda, crise blástica da leucemia mieloide crônica, melanoma maligno, tumores sólidos pediátricos, carcinoma esofágico, câncer de mama e câncer renal. Essa trajetória ilustra a tentativa de modificar alcaloides naturais para ampliar atividade antitumoral, ainda que limitações toxicológicas possam restringir sua aplicabilidade clínica [3].

2.1.4 Vinorelbina

A vinorelbina é um derivado semissintético da vimblastina, desenvolvido com o objetivo de preservar a atividade antimitótica dos alcaloides da vinca e melhorar seu perfil terapêutico. Assim como os demais fármacos da classe, atua pela ligação à tubulina e inibição da polimerização dos microtúbulos, suprimindo a proliferação celular [6].

Na prática clínica, a vinorelbina é empregada principalmente no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células e do câncer de mama metastático, sendo também descrita em estudos relacionados a câncer de ovário, carcinoma prostático, carcinoma esofágico e linfomas. A literatura revisada aponta que a vinorelbina recebeu aprovação na Europa em 1991 e nos Estados Unidos em 1995 para tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células, consolidando-se como um análogo de segunda geração dos alcaloides da vinca [3].

2.1.5 Vinflunina

A vinflunina é um alcaloide da vinca, obtido por modificação semissintética da vinorelbina, sendo descrita como um análogo di-hidrofluorado dessa classe, também extraído de *Catharanthus roseus*. Assim como os demais alcaloides da vinca, a vinflunina atua como agente antimicrotúbulo. Seu mecanismo de ação envolve ligação à tubulina, inibição da polimerização dos microtúbulos e comprometimento da formação do fuso mitótico, levando à interrupção da mitose e à morte celular. Além disso, os artigos descrevem que a vinflunina pode induzir formação de paracristais de tubulina e desencadear apoptose, com alterações morfológicas celulares e fragmentação do DNA observadas em modelos experimentais [2,3].

Do ponto de vista clínico, a vinflunina apresenta indicação mais específica que outros alcaloides da vinca. A literatura a descreve como fármaco utilizado em segunda linha no carcinoma urotelial metastático, especialmente após falha de regime prévio contendo platina, com aprovação pela Agência Regulatória Europeia em 2009 [2]. Em revisão sobre alcaloides da vinca, também é mencionada como licenciada para uso terapêutico na Europa desde 2008, reforçando seu status como representante clinicamente aplicado dessa classe [3].

Em estudos pré-clínicos, a vinflunina demonstrou atividade antitumoral em diferentes modelos experimentais, incluindo malignidades murinas e xenoinjertos humanos. Segundo Banyal A. Et al, em modelos tumorais avaliados, a vinflunina apresentou atividade antitumoral alta ou moderada em 64% dos modelos testados, enquanto a vinorelbina demonstrou atividade moderada em 27%. Também foi descrito aumento relevante da sobrevida em modelo murino de leucemia P388 após administração da maior dose não tóxica avaliada. Esses dados sustentam a vinflunina como exemplo de derivado

semissintético desenvolvido a partir da estrutura dos alcaloides da vinca, com aplicação clínica mais direcionada e mecanismo antimitótico bem caracterizado [3].

2.2 Camptotecina e derivados semissintéticos

A camptotecina é um alcaloide quinolínico isolado de *Camptotheca acuminata* e constitui outro protótipo clássico da farmacologia antineoplásica de origem natural. Diferentemente dos alcaloides da vinca, que atuam sobre microtúbulos, a camptotecina e seus derivados têm como principal alvo a topoisomerase I. Essa enzima participa do relaxamento do DNA durante a replicação e transcrição, promovendo quebras transitórias em uma das fitas do DNA e posterior religação. A camptotecina estabiliza o complexo DNA-topoisomerase I clivável, impedindo a religação adequada da fita de DNA; durante a progressão da forquilha de replicação, esse complexo pode gerar quebras irreversíveis, dano ao DNA, parada do ciclo celular em fase S e apoptose [1].

Apesar da potente atividade antineoplásica, a camptotecina original apresentou limitações importantes para aplicação clínica, incluindo baixa solubilidade aquosa, instabilidade do anel lactônico em condições fisiológicas e toxicidade relevante. Por isso, sua importância terapêutica se consolidou principalmente por meio do desenvolvimento de derivados semissintéticos, entre os quais irinotecano e topotecano são os representantes de uso clínico mais estabelecido [4,11].

2.2.1 Irinotecano

O irinotecano é um derivado semissintético hidrossolúvel da camptotecina e atua como pró-fármaco. Após administração, é convertido principalmente por carboxilesterases em SN-38, metabólito ativo com potência citotóxica muito superior à molécula parental. O SN-38 inibe a topoisomerase I, promovendo dano ao DNA e morte celular em células em proliferação. A metabolização subsequente envolve glucuronidação pela UGT1A1, razão

pela qual polimorfismos nesse sistema enzimático podem influenciar exposição, eficácia e toxicidade [11].

Clinicamente, o irinotecano tem papel consolidado no tratamento do câncer colorretal metastático, especialmente em associação com fluorouracil e leucovorina. Também é descrito em esquemas para câncer de pulmão de pequenas células, tumores gastrointestinais altos, câncer pancreático metastático em formulações lipossomais e, em contextos específicos, em combinação com outros agentes para glioblastoma. Seus eventos adversos limitantes de dose incluem toxicidade gastrointestinal, particularmente diarreia aguda e tardia, além de mielossupressão, sobretudo neutropenia [1,11].

2.2.2 Topotecano

O topotecano é outro derivado semissintético da camptotecina aprovado para uso clínico. Ao contrário do irinotecano, não depende de conversão metabólica para exercer atividade citotóxica, pois é administrado em forma ativa e inibe diretamente a topoisomerase I. Essa característica contribui para um perfil farmacocinético mais previsível em comparação ao irinotecano, embora sua toxicidade hematológica continue sendo um fator relevante no manejo clínico [11].

As indicações descritas para o topotecano incluem câncer de ovário, câncer cervical e carcinoma de pequenas células de pulmão. Sua ação antitumoral decorre da inibição da topoisomerase I, com consequente dano ao DNA e indução de apoptose. Os principais efeitos adversos descritos são neutropenia, trombocitopenia e anemia, geralmente relacionados à dose e à frequência de administração [6,11].

2.3 Homoharringtonina e omacetaxina

A homoharringtonina é um alcaloide de origem vegetal derivado de espécies do gênero *Cephalotaxus*, e sua formulação semissintética, a omacetaxina mepesuccinato, representa um exemplo de alcaloide antineoplásico com aplicação clínica. Essa molécula

trata-se de uma derivada de *Cephalotaxus fortunei*, enquanto a omacetaxina mepesuccinato é um alcaloide extraído de *Cephalotaxus harringtonia* e aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como agente anticâncer [2,6]. Diferentemente dos alcaloides da vinca, que atuam sobre microtúbulos, e dos derivados da camptotecina, que inibem a topoisomerase I, a homoharringtonina/omacetaxina exerce atividade antineoplásica por inibição da síntese proteica. Seu mecanismo envolve bloqueio da etapa de elongação da tradução, por interferência no sítio A ribossomal, impedindo o posicionamento adequado dos aminoácidos ligados ao aminoacil-tRNA. Com isso, ocorre redução da síntese de proteínas essenciais à sobrevivência e à proliferação celular, mecanismo particularmente relevante em células neoplásicas dependentes de alta atividade biossintética [2].

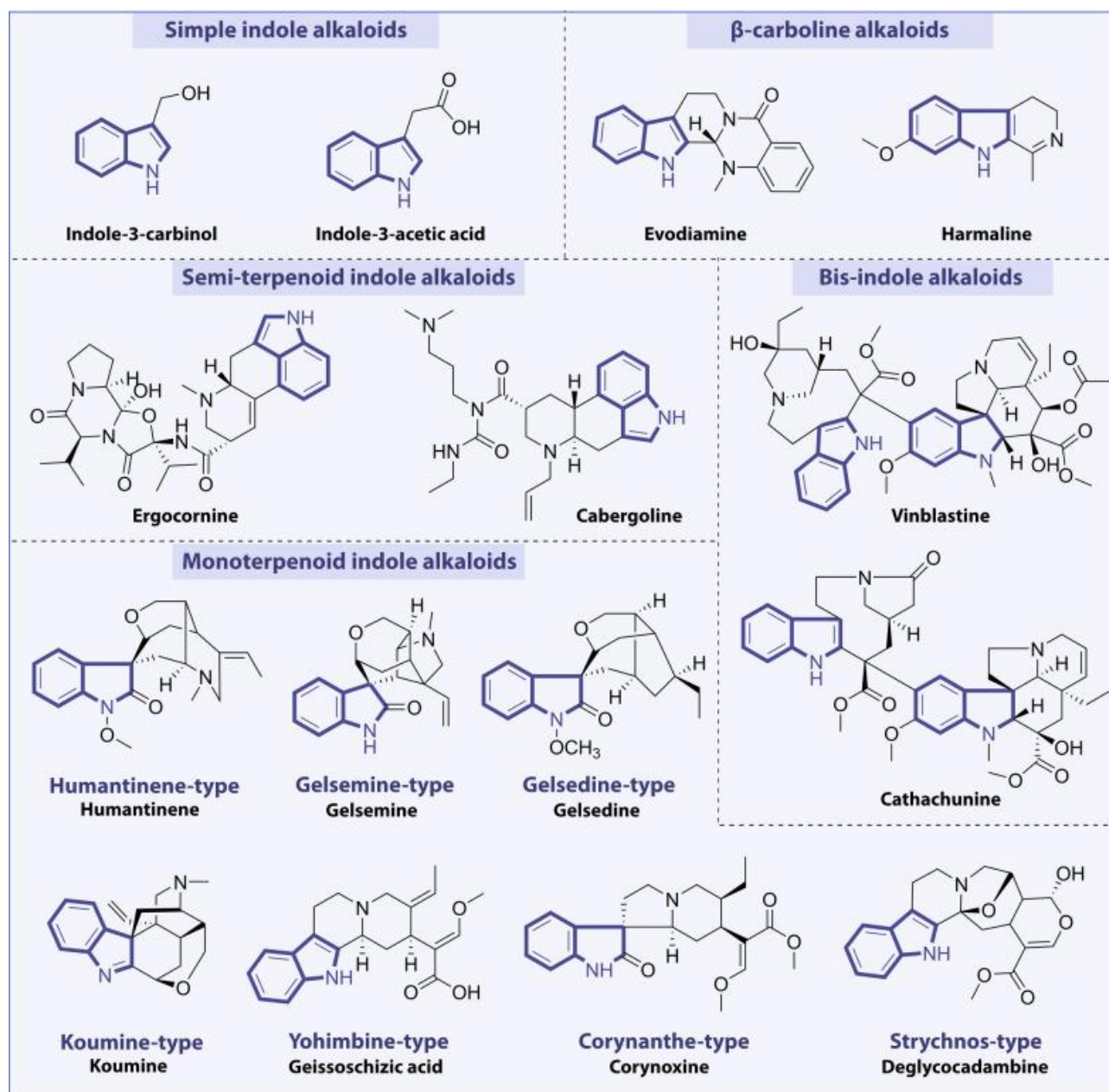
No contexto clínico, a homoharringtonina entre os alcaloides antineoplásicos empregados sobretudo em neoplasias hematológicas, com referência à aprovação pela FDA para leucemia mieloide grave. Além disso, são descritos estudos clínicos envolvendo tumores hematológicos e leucemias, incluindo ensaios de fase I em malignidades hematológicas e tumores sólidos, fase I em tumores hematológicos, fase III em leucemia, fase II em leucemia mieloide aguda e fase I/II em leucemia mieloide crônica [6].

3. Moléculas alcaloides promissoras como novos fármacos antineoplásicos

Além dos alcaloides já consolidados na terapêutica oncológica, diferentes moléculas naturais e seus derivados vêm sendo investigados como potenciais candidatos ao desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos. Esse interesse decorre da diversidade estrutural dos alcaloides (Imagem 3) e da capacidade dessas moléculas interferirem em processos centrais da biologia tumoral, como proliferação celular, progressão do ciclo celular, apoptose, autofagia, angiogênese, transição epitélio-mesenquimal, invasão, metástase e resistência farmacológica. Entretanto, a maior parte

dessas evidências ainda se encontra em fase pré-clínica, baseada em estudos in vitro, modelos animais ou revisões mecanísticas, o que torna necessária a avaliação crítica do real potencial translacional dessas moléculas [8,10].

Imagem 3. Classification of indole alkaloids and their representative compounds



Fonte: Qin, Rui et al., 2022.

3.1 Berberina e derivados

A berberina é um alcaloide isoquinolínico amplamente investigado por sua atividade antineoplásica em diferentes tipos tumorais, incluindo neoplasias colorretais, gástricas, mamárias, hepáticas, pancreáticas, prostáticas, ósseas, cutâneas, intestinais e tireoidianas. Os estudos analisados descrevem que sua ação antitumoral envolve múltiplos alvos moleculares, com interferência em vias relacionadas à proliferação celular, progressão do ciclo celular, apoptose, autofagia, angiogênese, invasão e metástase. Entre os mecanismos descritos, destacam-se a modulação das proteínas Bax e Bcl-2, ativação de caspases, liberação de citocromo C, regulação de p53, inibição de vias como PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, NF- κ B, STAT3, EGFR e Wnt/ β -catenina, além da redução de proteínas relacionadas à disseminação tumoral, como MMPs e VEGF [13,18].

Quanto as neoplasias gastrointestinais, a berberina foi associada à redução de proliferação, invasão e migração celular, bem como à modulação de vias envolvidas na resistência terapêutica. Em câncer gástrico e colorretal, os estudos apontam interferência em mTOR, MAPK, EGFR, PI3K/Akt e NF- κ B, além de efeitos sobre apoptose e autofagia. Também foi descrita atividade sinérgica com agentes citostáticos clássicos, como 5-fluorouracil, cetuximabe, erlotinibe e cisplatina, incluindo possível restauração de sensibilidade em células previamente resistentes à cisplatina [19].

Apesar do perfil mecanístico favorável, a berberina ainda apresenta limitações farmacocinéticas relevantes, sobretudo baixa absorção, baixa solubilidade, biodisponibilidade reduzida, metabolismo rápido e eliminação acelerada. Por isso, os estudos mais recentes têm avaliado estratégias de formulação, como nanopartículas, sistemas com quitosana, nanocarreadores, complexos com prata, plataformas direcionadas por ácido fólico e outros sistemas de liberação, com o objetivo de melhorar a concentração tumoral e reduzir limitações de uso sistêmico [13,20]. A berberina apresenta-se como uma

molécula promissora cuja otimização farmacocinética deve ser investigada, uma vez que a definição de segurança e validação clínica robusta permitiriam sua incorporação como fármaco antineoplásico.

3.2 Piperina

A piperina, alcaloide presente em espécies do gênero *Piper*, tem sido estudada principalmente no câncer colorretal e em modelos de tumores ginecológicos, pulmonares e mamários. Sua relevância decorre tanto da atividade antitumoral direta quanto da capacidade de atuar como biointensificador, aumentando a biodisponibilidade ou a sensibilidade celular a outras moléculas bioativas e quimioterápicos. Em câncer colorretal, estudos pré-clínicos mostram que a piperina modula estresse oxidativo, inflamação, migração, invasão e apoptose, envolvendo vias como NF- κ B, IL-8, Wnt/ β -catenina, STAT3/Snail, Akt/mTOR, p53, caspases e sinalização mitocondrial. Os modelos experimentais analisados incluem linhagens de câncer colorretal como HCT116, SW480, SW620, DLD-1, HT-29 e Caco-2, além de modelos animais. Entre os efeitos observados estão inibição da via AKT/mTOR, regulação de EMT, redução de vimentina, aumento de E-caderina, inibição da fosforilação de STAT3, supressão da sinalização Wnt/ β -catenina, parada do ciclo celular e indução de apoptose dependente de espécies reativas de oxigênio. Esses achados sustentam o potencial da piperina como composto antineoplásico multialvo, especialmente por atuar em mecanismos ligados à progressão e disseminação tumoral [5].

Além da atividade isolada, a piperina também apresentou potencial em combinações terapêuticas. Em células de adenocarcinoma colorretal, a combinação com canabinoides não psicoativos e curcumina apresentou efeito antitumoral sinérgico. Em associação ao celecoxibe, aumentou a biodisponibilidade do fármaco e intensificou mecanismos de apoptose, incluindo produção de ROS, disfunção mitocondrial e ativação de caspases.

Também há evidências de aumento de sensibilidade ao paclitaxel em modelos resistentes, por mecanismos associados à redução de fosfo-Akt e de proteínas antiapoptóticas [21].

Apesar do conjunto de resultados promissores, a piperina permanece em estágio predominantemente pré-clínico. As principais limitações descritas incluem baixa solubilidade aquosa, metabolismo rápido, baixa biodisponibilidade oral, curta meia-vida, necessidade de padronização de doses e ausência de ensaios clínicos bem estruturados. Dessa forma, sua aplicação futura depende de estudos farmacocinéticos, formulações nanoestruturadas, avaliação de segurança e ensaios clínicos iniciais de fase I/II [5].

3.3 Sanguinarina

A sanguinarina é um alcaloide benzofenantridínico com atividade antitumoral descrita em diferentes modelos experimentais. Nos estudos analisados, essa molécula foi investigada em câncer colorretal, gástrico, pulmonar e outros modelos tumorais, com destaque para sua capacidade de modular vias associadas à proliferação celular, apoptose, migração, invasão, transição epitélio-mesenquimal e morte celular regulada. Em tumores gastrointestinais, a sanguinarina foi relacionada à interferência em vias como MAPK, PI3K/Akt, NF- κ B, STAT3 e Wnt/ β -catenina, além de indução de apoptose e autofagia [19].

Um dos estudos experimentais mais relevantes avaliou a sanguinarina como inibidor natural da LSD1, uma demetilase de histonas associada à progressão tumoral e à regulação epigenética de genes envolvidos em proliferação, migração e invasão. Nesse trabalho, a sanguinarina apresentou inibição reversível da LSD1, com IC₅₀ de 0,4 μ M, além de reduzir a formação de colônias, induzir apoptose e inibir migração e invasão em linhagens de câncer de pulmão de células não pequenas, como H1299 e H1975. O estudo também demonstrou aumento de E-caderina e redução de N-caderina, sugerindo reversão parcial do fenótipo associado à transição epitélio-mesenquimal [22].

Apesar desses achados, a sanguinarina permanece em fase predominantemente pré-clínica. A própria literatura aponta necessidade de otimização estrutural e avaliação mais precisa de dose, seletividade e toxicidade, uma vez que efeitos citotóxicos também foram observados em células normais, ainda que as células tumorais tenham demonstrado maior sensibilidade. A sanguinarina pode, portanto, ser considerada um arcabouço químico relevante para desenho de inibidores de LSD1 e de moléculas com ação antitumoral, mas ainda requer investigação para aplicação clínica consolidada [22].

3.4 Queliritrina

A queliritrina é outro alcaloide benzofenantridínico investigado por sua atividade antineoplásica. Em células HepG2, o tratamento com queliritrina entre 1,25 e 10 μ M reduziu a viabilidade celular de maneira dose-dependente, aumentou a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), induziu estresse oxidativo, provocou perda do potencial de membrana mitocondrial e ativou a via apoptótica mitocondrial, com aumento de Bax, citocromo c, PARP1 clivada, caspase-9 e caspase-3, além de redução de Bcl-XL e HO-1. O estudo também demonstrou redução da fosforilação de Akt, mTOR e AMPK, sugerindo envolvimento da inibição da via Akt/mTOR na citotoxicidade observada [15].

Em modelos de glioblastoma, a queliritrina foi associada à inibição da proliferação, migração, invasão e características de stemness tumoral. Também obteve efeitos sobre vias relacionadas à transição epitélio-mesênquima, como TGF- β 1/ERK1/2/Smad2/3/Snail/ZEB1, além da indução de morte celular por necroptose dependente de RIP1/RIP3 em glioma. Esses dados ampliam o interesse pela molécula em tumores agressivos, como glioblastoma, mas o estágio de desenvolvimento ainda é pré-clínico, o que decorre principalmente de sua potencial toxicidade, especialmente hepatotoxicidade, o que exige cautela em sua interpretação como protótipo terapêutico [6,15].

3.5 Glicoalcaloides esteroidais de *Solanum*

Os glicoalcaloides esteroidais de espécies do gênero *Solanum*, como α -solanina, α -chaconina, solasonina, solamargina e tomatina, também aparecem como moléculas de interesse antineoplásico. Esses compostos têm sido avaliados em diferentes linhagens tumorais, com efeitos sobre proliferação, apoptose, ciclo celular, migração, invasão e vias de sinalização como PI3K/Akt, MAPK, JNK e mecanismos mitocondriais [12].

A solasonina demonstrou atividade contra diferentes linhagens tumorais, com maior susceptibilidade descrita para HepG2, apresentando IC₅₀ de 6,01 μ g/mL. Em células de câncer gástrico SGC-7901, a solasonina inibiu o crescimento celular de forma dose-dependente, com IC₅₀ de 18 μ M em 24 horas, valor próximo ao observado para cisplatina no mesmo modelo. O estudo também descreveu taxa apoptótica de 40,4% após tratamento com solasonina, comparável à taxa de 44% observada com cisplatina, além de parada do ciclo celular em G2 e ativação de vias apoptóticas associadas à mitocôndria e ao estresse do retículo endoplasmático [12].

No glioblastoma, a α -solanina foi associada à inibição da proliferação e migração, indução de apoptose e possível mediação por STAT1, além de relação com vias MAPK e PI3K/Akt. Apesar da atividade biológica descrita, os alcaloides de *Solanum* ainda se encontram em fase essencialmente experimental. A toxicidade inerente a alguns glicoalcaloides, a variabilidade entre modelos celulares e a ausência de validação clínica limitam sua aplicação imediata. Assim, seu maior valor atual está na identificação de estruturas químicas e alvos moleculares que possam orientar o desenvolvimento de derivados mais seletivos e seguros [6].

3.6 Alcaloides indólicos e β -carbolínicos

Os alcaloides indólicos constituem uma classe ampla de compostos naturais com diferentes mecanismos antineoplásicos, principalmente relacionados à indução de morte

celular regulada. A literatura destaca que esses compostos podem modular vias apoptóticas extrínsecas e intrínsecas, envolvendo receptores de morte, família Bcl-2, citocromo c, caspases, p53, NF- κ B, MAPK e PI3K/Akt/mTOR. Essa diversidade mecanística torna esses alcaloides relevantes como fontes de novos protótipos, especialmente para tumores com resistência a mecanismos clássicos de apoptose [23].

Em uma análise de 100 alcaloides indólicos de origem vegetal identificou-se diferentes compostos com atividade citotóxica em modelos tumorais. Entre os achados descritos, a tabersonina apresentou atividade contra linhagens SW480, SMMC-7721, HL-60, MCF-7 e A-549, com valores de IC₅₀ entre 4,6 e 14,8 μ M; vallesiachotamina e iso-vallesiachotamina demonstraram citotoxicidade contra células H1299 de câncer pulmonar, com IC₅₀ de 4,24 e 3,79 μ M, respectivamente; e as ervachininas A C e D inibiram linhagens de leucemia mieloide, hepatocarcinoma, câncer pulmonar, mamário e colorretal, com IC₅₀ predominantemente entre 0,84 e 4,63 μ M. Esses dados reforçam que os alcaloides indólicos vegetais constituem fontes relevantes de estruturas com potencial antineoplásico, embora ainda dependam de estudos mecanísticos, toxicológicos e translacionais para consolidação como futuros agentes terapêuticos [23].

Entre os β -carbolínicos, a harmina demonstrou atividade antitumoral em modelos de câncer gástrico, mama e glioblastoma. Em câncer gástrico, foi associada à inibição da proliferação, migração e invasão, além de indução de apoptose em células BGC-823 e SGC-7901 por redução de COX-2, Bcl-2 e MMP-2, com aumento de Bax. Em câncer de mama, reduziu proliferação e migração e induziu apoptose por diminuição de TAZ e Bcl-2 e aumento de Bax. Derivados como JKA97 também demonstraram efeitos antitumorais em modelos de cólon e mama, incluindo apoptose Bax-dependente e mecanismos envolvendo p21 independentemente do status de p53 [8].

No glioblastoma, a harmina apresentou efeito antiproliferativo dose-dependente em células U251-MG e U373-MG, com redução da fosforilação de FAK e Akt, inibição da viabilidade, redução da migração e promoção de apoptose. A rutaecarpina, outro alcaloide indólico, reduziu a capacidade migratória de células U87 de glioblastoma de forma dependente do receptor de hidrocarbonetos arílicos, com redução da distância migratória celular ao longo do tempo. Esses achados sustentam o interesse por alcaloides indólicos em tumores invasivos, embora o estágio de desenvolvimento permaneça pré-clínico [6].

Entre os compostos discutidos, moléculas como estaurosporina, indirubina, evodiamina, fascaplisina, harmine, 11-metoxitabersonina, isomahanina, derivados de aphysinopsina e outros alcaloides indólicos aparecem como moduladores de vias como PI3K/Akt/mTOR, MAPK, JNK, AMPK/mTOR, ROS, Beclin-1, LC3-II, p62 e proteínas relacionadas ao estresse de retículo endoplasmático. Esses mecanismos sugerem atuação sobre processos de sobrevivência celular, autofagia protetora, autofagia associada à morte celular e apoptose [16].

A 11-metoxitabersonina, por exemplo, apresentou citotoxicidade em células MOLT-4 de leucemia linfoblástica aguda T, com acúmulo de ROS, aumento de cálcio intracelular e supressão da via PI3K/Akt/mTOR. A brucina foi associada à indução de apoptose mediada por PI3K/Akt/mTOR em câncer cervical, enquanto o meisoindigo apresentou ação em leucemia mieloide crônica e glioblastoma, com parada do ciclo celular e inibição de PI3K/Akt e NF- κ B [8].

3.7 Montanina

A montanina, alcaloide isoquinolínico da família *Amaryllidaceae*, tem sido avaliada como molécula promissora pela atividade citostática, citotóxica e pró-apoptótica em células tumorais. Em estudo experimental, montanina, manthina e 15 análogos semissintéticos derivados da montanina foram testados contra oito linhagens tumorais e uma linhagem não

tumoral. Entre os compostos avaliados, a montanina nativa apresentou a maior atividade antiproliferativa, com IC₅₀ médio de 1,39 μ M, além de IC₅₀ de 1,04 μ M em células Jurkat e 1,09 μ M em células A549. Os mecanismos descritos incluem indução de apoptose em células MOLT-4 por ativação de caspases, despolarização mitocondrial e positividade por Annexin V/PI. Em células A549, células humanas de adenocarcinoma pulmonar, a montanina promoveu acúmulo em G1, redução de células em fase S, infrarregulação de cdc25A, aumento de p27 e redução de Akt fosforilado em Thr308. O estudo também descreveu ativação de p38 MAPK, redução de ERK fosforilado e aumento de Chk1 fosforilado em Ser345, sugerindo participação de checkpoint de dano ao DNA e controle do ciclo celular [7].

Apesar dos resultados expressivos, a montanina ainda se encontra em fase inicial de investigação pré-clínica. Seu valor está na identificação de uma estrutura com atividade potente em diferentes linhagens tumorais, especialmente leucemia e adenocarcinoma pulmonar, mas ainda são necessários estudos adicionais de seletividade, toxicidade, farmacocinética, metabolismo, eficácia in vivo e comparação com terapias já estabelecidas.

3.8 Derivados de camptotecina em desenvolvimento clínico

A camptotecina é um alcaloide quinolínico que atua como inibidor da topoisomerase I, estabilizando o complexo Topo I-DNA e impedindo a religação das fitas de DNA durante a replicação. Esse mecanismo gera quebras letais no DNA, estresse genotóxico e apoptose, especialmente em células em fase S. Embora derivados como irinotecano e topotecano já sejam utilizados clinicamente, novos análogos têm sido desenvolvidos para melhorar solubilidade, estabilidade, eficácia e perfil de toxicidade [4].

O belotecano, também denominado CKD-602, é um derivado semissintético da camptotecina avaliado como alternativa ao topotecano. Ele representa um exemplo

importante de como alcaloides naturais podem originar análogos semissintéticos com aplicação clínica ou potencial aplicação clínica em subgrupos tumorais definidos. Em estudo fase II randomizado com 164 pacientes com câncer de pulmão de pequenas células recidivado e sensível, o belotecano apresentou ORR de 33%, em comparação com 21% para topotecano, além de sobrevida global mediana de 13,2 meses versus 8,2 meses. Embora a sobrevida livre de progressão não tenha diferido significativamente, os dados sugeriram possível melhor tolerabilidade. Como segunda linha em doença recidivada e refratária, o ORR relatado foi de 14%, com PFS de 1,6 mês, indicando benefício clínico modesto [4].

Outros derivados, como exatecano, lurtotecano e rubitecano, ilustram a dificuldade de transição entre atividade pré-clínica e benefício clínico consistente. O exatecano apresentou potência elevada, mas sua formulação livre foi limitada por mielossupressão em estudos fase I; atualmente, derivados como DXd vêm sendo explorados como carga citotóxica em conjugados anticorpo-fármaco. O rubitecano demonstrou forte atividade em xenoinjertos, com inibição completa do crescimento tumoral em 30 modelos e regressão total em 24, mas os resultados clínicos de fases I/II foram limitados, reforçando que potência experimental não garante aplicabilidade clínica [4].

Os derivados de camptotecina representam o grupo mais avançado entre os alcaloides discutidos nesta seção, pois já ultrapassaram a fase exclusivamente pré-clínica e incluem ensaios clínicos de fase I, II e III. As pesquisas recentes também têm explorado estratégias para melhorar o índice terapêutico dos derivados da camptotecina, incluindo complexação com ciclodextrinas, nanopartículas, lipossomas, nanocristais, pró-fármacos e conjugados anticorpo-fármaco. Essas abordagens buscam aumentar estabilidade, solubilidade, biodisponibilidade e entrega tumoral, ao mesmo tempo em que tentam reduzir toxicidade sistêmica [11].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se que os alcaloides representam uma classe de compostos com importância consolidada na farmacologia antineoplásica, uma vez que moléculas derivadas dessa classe já originaram fármacos empregados no tratamento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos, como os alcaloides da vinca, os derivados da camptotecina e a homoharringtonina/omacetaxina. Além disso, os artigos analisados demonstram que novos alcaloides, como berberina, piperina, sanguinarina, queleritrina, glicoalcaloides de *Solanum*, alcaloides indólicos, montanina e belotecano, apresentam atividade antitumoral em diferentes modelos experimentais, por meio da modulação de processos relacionados à proliferação celular, apoptose, autofagia, angiogênese, invasão, metástase e resistência terapêutica.

Apesar do potencial observado, verificou-se que a maioria dessas moléculas ainda se encontra em estágio pré-clínico ou em fases iniciais de investigação translacional, o que exige cautela quanto à sua aplicabilidade terapêutica. Limitações como baixa solubilidade, biodisponibilidade reduzida, toxicidade, seletividade tumoral insuficientemente definida e escassez de ensaios clínicos robustos ainda precisam ser superadas. Dessa forma, os alcaloides estudados devem ser compreendidos como protótipos relevantes para o desenvolvimento racional de novos agentes antineoplásicos, com perspectivas promissoras, porém dependentes de maior consolidação farmacológica, toxicológica e clínica.

REFERÊNCIAS

1. Sofi FA, Tabassum N. Natural product inspired leads in the discovery of anticancer agents: an update. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 8605–28. doi:10.1080/07391102.2022.2134212 PubMed PMID: 36255181.
2. Asma ST, Acaroz U, Imre K, Morar A, Shah SRA, Hussain SZ, et al. Natural Products/Bioactive Compounds as a Source of Anticancer Drugs. *Cancers*. MDPI; 2022. doi:10.3390/cancers14246203
3. Banyal A, Tiwari S, Sharma A, Chanana I, Patel SKS, Kulshrestha S, et al. Vinca alkaloids as a potential cancer therapeutics: recent update and future challenges. *3 Biotech*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. doi:10.1007/s13205-023-03636-6
4. Pérez-Ortega HU, Córdova-Espíritu RR, Cano-Serrano S, García-González E, Bravo-Sánchez MG, Orozco-Mosqueda M del C, et al. Camptothecin in Cancer Therapy: Current Challenges and Emerging Strategies with Nanoemulsions. *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/pharmaceutics17111414
5. Chidananda C, Thakur G, Datta D, Popat K. A comprehensive review of alkaloids in cancer therapy: focusing on molecular mechanisms and synergistic

potential of piperine in colorectal cancer. 3 Biotech. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2025. doi:10.1007/s13205-025-04535-8

6. Ożarowski M, Karpiński TM, Czerny B, Kamiński A, Seremak-Mrozikiewicz A. Plant Alkaloids as Promising Anticancer Compounds with Blood–Brain Barrier Penetration in the Treatment of Glioblastoma: In Vitro and In Vivo Models. *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/molecules30071561 PubMed PMID: 40286187.

7. Koutova D, Maafi N, Muthna D, Kralovec K, Kroustkova J, Pidany F, et al. Antiproliferative activity and apoptosis-inducing mechanism of Amaryllidaceae alkaloid montanine on A549 and MOLT-4 human cancer cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2023 Oct 1;166. doi:10.1016/j.biopha.2023.115295 PubMed PMID: 37595426.

8. Qin R, You FM, Zhao Q, Xie X, Peng C, Zhan G, et al. Naturally derived indole alkaloids targeting regulated cell death (RCD) for cancer therapy: from molecular mechanisms to potential therapeutic targets. *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd; 2022. doi:10.1186/s13045-022-01350-z PubMed PMID: 36104717.

9. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834 PubMed PMID: 38572751.

10. Garcia-Oliveira P, Otero P, Pereira AG, Chamorro F, Carpena M, Echave J, et al. Status and challenges of plant-anticancer compounds in cancer treatment. *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2021. p. 1–28. doi:10.3390/ph14020157

11. Gong J, Zhang W, Balthasar JP. Camptothecin-Based Anti-Cancer Therapies and Strategies to Improve Their Therapeutic Index. *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/cancers17061032

12. Manoharan R, Nair CS, Eissa N, Cheng H, Ge P, Ren M, et al. Therapeutic Potential of Solanum Alkaloids with Special Emphasis on Cancer: A Comprehensive Review. *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd; 2024. p. 3063–74. doi:10.2147/DDDT.S470925 PubMed PMID: 39050799.

13. Almatroodi SA, Alsahli MA, Rahmani AH. Berberine: An Important Emphasis on Its Anticancer Effects through Modulation of Various Cell Signaling Pathways. *Molecules*. MDPI; 2022. doi:10.3390/molecules27185889 PubMed PMID: 36144625.

14. Achi IT, Sarbadhikary P, George BP, Abrahamse H. Multi-Target Potential of Berberine as an Antineoplastic and Antimetastatic Agent: A Special Focus on Lung Cancer Treatment. *Cells*. MDPI; 2022. doi:10.3390/cells11213433 PubMed PMID: 36359829.

15. Lin Y, Zhang Q, Xie B, Jiang H, Shen J, Tang S, et al. Chelerythrine-Induced Apoptotic Cell Death in HepG2 Cells Involves the Inhibition of Akt Pathway and the Activation of Oxidative Stress and Mitochondrial Apoptotic Pathway. *Antioxidants*. 2022 Sep 1;11(9). doi:10.3390/antiox11091837

16. Luo ML, Huang W, Zhu HP, Peng C, Zhao Q, Han B. Advances in indole-containing alkaloids as potential anticancer agents by regulating autophagy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022. doi:10.1016/j.biopha.2022.112827 PubMed PMID: 35316753.

17. Kumar S, Singh B, Singh R. *Catharanthus roseus* (L.) G. Don: A review of its ethnobotany, phytochemistry, ethnopharmacology and toxicities. *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier Ireland Ltd; 2022. doi:10.1016/j.jep.2021.114647 PubMed PMID: 34562562.
18. Rauf A, Abu-Izneid T, Khalil AA, Imran M, Shah ZA, Bin Emran T, et al. Berberine as a potential anticancer agent: A comprehensive review. *Molecules*. MDPI; 2021. doi:10.3390/molecules26237368 PubMed PMID: 34885950.
19. Duda-Madej A, Viscardi S, Szewczyk W, Topola E. Natural Alkaloids in Cancer Therapy: Berberine, Sanguinarine and Chelerythrine against Colorectal and Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/ijms25158375 PubMed PMID: 39125943.
20. Singh S, Pathak N, Fatima E, Negi AS. Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113839 PubMed PMID: 34536668.
21. Cinar EN, Sanlier N. The Hidden Power of Black Pepper: Exploring Piperine's Role in Cancer. *Plant Foods for Human Nutrition*. Springer; 2025. doi:10.1007/s11130-025-01374-z PubMed PMID: 40439931.
22. Qin TT, Li ZH, Li LX, Du K, Yang JG, Zhang ZQ, et al. Sanguinarine, identified as a natural alkaloid LSD1 inhibitor, suppresses lung cancer cell growth and migration. *Iran J Basic Med Sci*. 2022 Jun 1;25(6):781–8. doi:10.22038/IJBMS.2022.62541.13851

23. Omar F, Tareq AM, Alqahtani AM, Dhama K, Sayeed MA, Emran T Bin, et al. Plant-based indole alkaloids: A comprehensive overview from a pharmacological perspective. *Molecules*. MDPI AG; 2021.
doi:10.3390/molecules26082297 PubMed PMID: 33921093.

NOTA REFERÊNTE À FORMATAÇÃO DO TEXTO - FORAM SEGUIDAS AS NORMAS DO EDITAL DA REVISTA FITOS, DISPOSTAS A SEGUIR:

- Página A4, margem de 2 cm em cada um dos quatro lados, incluindo figuras, quadros e tabelas.
- Letra em fonte Arial, tamanho 12.
- Espaçamento duplo entre linhas em todo o artigo, incluindo os resumos e referências.
- Texto justificado.

3.8 Citações

- Deverão seguir a norma Vancouver;
- Todas as citações deverão estar informadas no texto;
- Todas as citações deverão ser numeradas, entre chaves e na sequência da sua apresentação no texto.
- No caso de mais de duas citações sequenciais ou citações múltiplas, os respectivos números deverão ser separados por vírgula;
- Nas citações diretas, de até três linhas, deverão ser transcritas no mesmo parágrafo, entre aspas;
 - As citações diretas, com mais de três linhas, deverão ser transcritas em parágrafo independente, com recuo de margem de 4 cm à direita, fonte 10, espaço 1, sem aspas.

Nas referências, item final do manuscrito, todas as citações deverão ser listadas em ordem numérica, na sequência em que aparecem no texto e alinhadas à margem esquerda.

- A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

- As referências deverão apresentar: autor(es), relacionados até seis (caso ultrapasse inserir a expressão et al.); título do artigo pesquisado; nome da revista/periódico, livro ou outros, volume, Revista Fitos, Rio de Janeiro | e-ISSN: 2446-4775 | www.revistafitos.far.fiocruz.br Instruções aos autores número, páginas (em caso de livro ou trabalhos, como: TCC, dissertação ou tese, informar o número de páginas); ano de publicação.

Todas as normas disponíveis no pdf do seguinte link:
<file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/instrucoes-aos-autores.pdf>